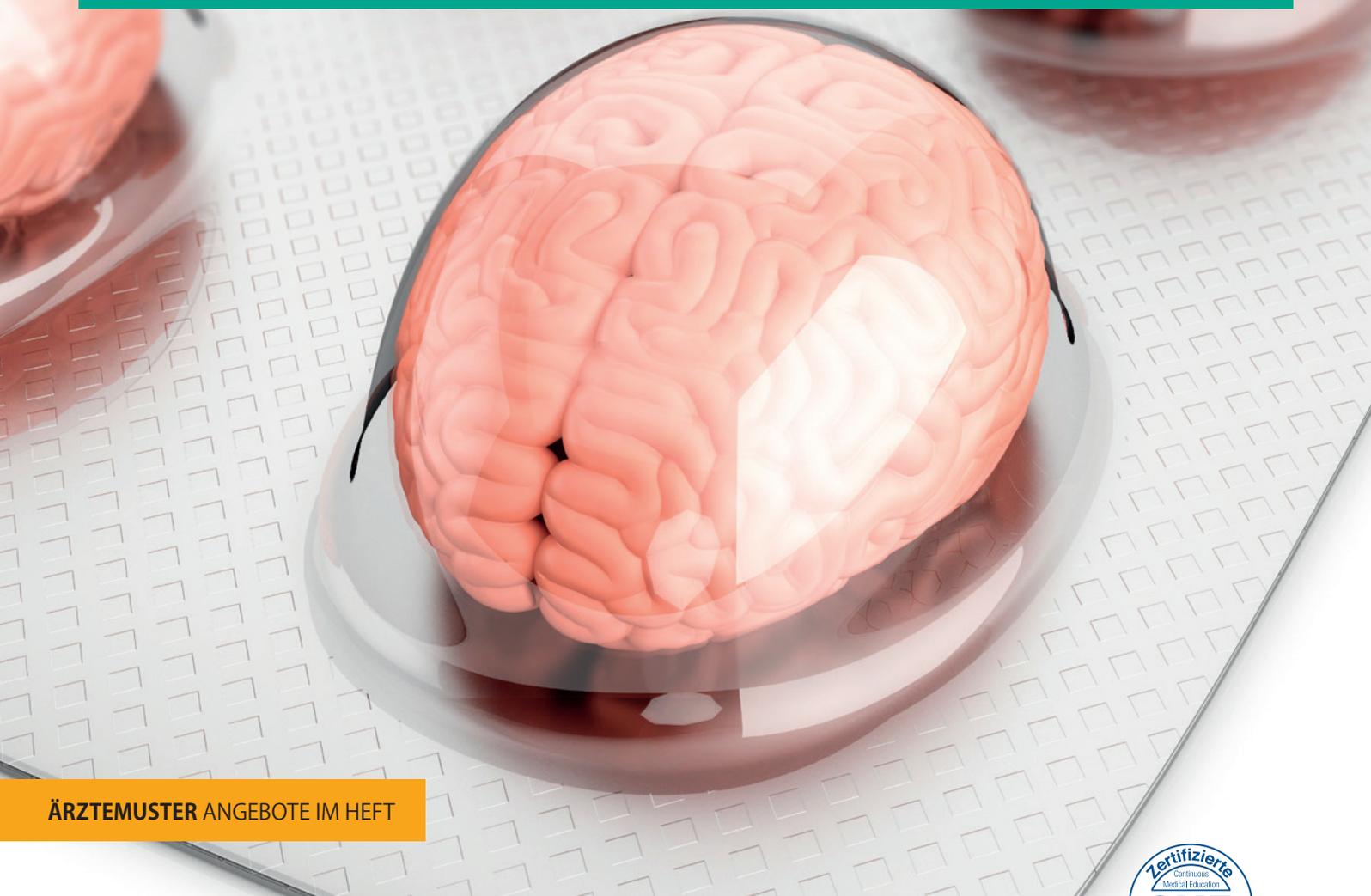


NeuroDepesche

Schnellinformationen für Neurologen & Psychiater: Evidenzbasiertes Wissen – Studien – Kongresse



ÄRZTEMUSTER ANGEBOTE IM HEFT



Morbus Alzheimer

t-TAU im Blut: Interessanter Biomarker für Demenz 7

Migräne

Wirken psychologische Interventionen überhaupt? 11

Schizophrenie

Autismus durch die MMR-Impfung? 12

Multiple Sklerose

Okkulte Hirnschäden auch bei NMOSD? 18

Major Depression

Die Tiefe Hirnstimulation kann eine Option sein 24

Parkinson

Lässt sich das Frühstadium „erschnüffeln“? 25



PASST IHRE PROPHYLAXE ZU KARLAS LEBEN?

| Umdenken. Umstellen. |

Aimovig® – die erste und einzige
rezeptorspezifische Prophylaxe
für migränekranken Patienten



Karla*, 49, bei ihr waren 4–5 zugelassene Prophylaktika
erfolglos, sie leidet monatlich mindestens 4 Tage an
Migräne und ist stark im Alltag eingeschränkt.

*Fiktive Patientin

Seit November 2018 verfügbar!

Novartis strebt zunächst eine Erstattung für schwer migränekranken Patienten an,
bei denen 4–5 zugelassene Vorthérapien erfolglos waren.

Aimovig® 70 mg Injektionslösung im Fertigpen

▼ **Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung.** **Wirkstoff:** Erenumab (vollständig humaner monoklonaler IgG2-Antikörper, der in Ovarialzellen chinesischer Hamster (CHO) mit Hilfe rekombinanter DNA-Technologie hergestellt wird). **Zus.-setz.:** Arzneil. wirks. Bestandt.: 1 Fertigpen enthält 70 mg Erenumab. **Sonst. Bestandt.:** Sucrose, Polysorbat 80, Natriumhydroxid (zur Einstellung des pH-Wertes), Essigsäure 99 %, Wasser f. Injektionszwecke. **Anwend.:** Migräne-Prophylaxe bei Erwachsenen mit mind. 4 Migränetagen pro Monat. **Gegenanz.:** Überempfindlichkeit gegen d. Wirkstoff od. einen d. sonst. Bestandt. **Nebenw.:** Nebenw. in klin. Studien: *Häufig:* Obstipation. Pruritus. Muskelspasmen. Reakt. an d. Injektionsstelle. **Verschreibungspflichtig.** **Weit. Hinw.:** Siehe Fachinformation. Stand: August 2018 (MS 09/18.02). **Novartis Pharma GmbH, Roonstr. 25, 90429 Nürnberg.** Tel.: (0911) 273-0, Fax: (0911) 273-12 653. www.novartis.de



Nicht den Mut verlieren !

Liebe Leserin, lieber Leser,
in diesem noch sehr jungen Jahr ereilte uns das Aus für gleich zwei echte Hoffnungsträger für die Behandlung der Alzheimer-Erkrankung: Nach deutlichen Signalen für die Wirksamkeit in den jeweiligen Phase-II-Studien haben sogenannte „Futility-Analysen“ ergeben, dass Aducanumab und Crenezumab in den Phase-III-Studien die primären Endpunkte aller Wahrscheinlichkeit nach nicht erreichen werden. Daher wurden die klinischen Studienprogramme zu den beiden recht gut verträglichen, gegen das beta-Amyloid (A β) gerichteten monoklonalen Antikörpern mit sofortiger Wirkung gestoppt.



Wie erinnern uns, dass dies zuvor zahlreichen Substanzen mit ganz verschiedenen Wirkansätzen so ergangen ist. In der Tat sind in keiner Indikation so viele Prüfsubstanzen gescheitert wie bei der „Volkskrankheit“ Alzheimer. Aktuell sind u. a. noch ein weiterer A β -Antikörper und ein das TAU-Protein bindender Antikörper in fortgeschrittener klinischer Prüfung. Ob sich mit ihnen der gewünschte krankheitsmodifizierende Effekt erzielen (und damit auch die Therapiestrategie bestätigen) lässt, bleibt abzuwarten. Eine Lehre aus den negativen Resultaten könnte sein, dass die Patienten für Therapiestudien in einem noch früheren Stadium als der leichten kognitiven Beeinträchtigung (MCI) oder der leichten Demenz rekrutiert werden müssen. Deren Screening könnte durch zuverlässige Biomarker erfolgen (*s. auch S. 7 zu Gesamt-TAU*).

Angesichts der äußerst regen Forschungstätigkeit auf dem Feld der Demenzen ist es definitiv zu früh, den Mut zu verlieren. Und vergessen wir die großen Fortschritte nicht, die z. B. bei der Spinalen Muskelatrophie (SMA), bei der Migräne-Prophylaxe und natürlich bei der Multiplen Sklerose mit ihren inzwischen mannigfaltigen Therapieoptionen erzielt worden sind. Apropos: Jüngst hat die FDA Siponimod zur Behandlung progredienter MS-Formen zugelassen.

Ein Fortschritt hat sich jetzt auch bei der emotional bis irrational geführten Debatte über Impfschäden ergeben: Eine 1998 veröffentlichte kleine Studie (n = 12) zum Autismus-Risiko nach MMR-Impfung hatte die Impfraten spürbar gesenkt und wird heute – obwohl 2010 wegen offenkundiger Fehler zurückgezogen – weiterhin von Impfgegnern ins Feld geführt. Nun scheint eine große dänische Studie zum MMR-Autismus-Risiko (S. 12) (zunächst einmal) Klarheit geschaffen zu haben.

Das Team der **NeuroDepesche** hofft, auch in dieser April-Ausgabe Themen aufgegriffen zu haben, die Sie interessieren, und wünscht Ihnen eine spannende Lektüre!

Jörg Lellwitz
Chefredakteur

G-PUNKT GEFUNDEN

Wo sich der nach dem Gynäkologen Ernst Gräfenberg benannte Punkt höchster weiblicher Lust genau befindet, lesen Sie in unserem neuen Supplement



Das Supplement „Die **Dritte Seite**“ erhalten Sie **nur als Abonnent** der **NeuroDepesche** **exklusiv, gratis und automatisch** zugesandt.

Abonnieren Sie jetzt die **NeuroDepesche** mit dem Coupon auf Seite 10 in diesem Heft oder schnell und komfortabel unter www.gfi-online.de/abo

DIE DRITTE SEITE

Kinder und Jugendliche in Australien: Mehr Psychopharmaka, mehr Intoxikationen BMJ OPEN 6

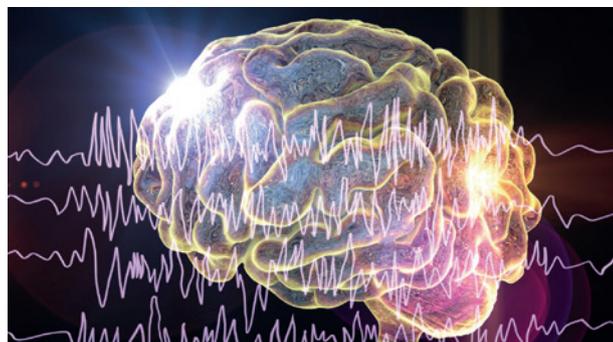
Global Burden of Disease: Neurologische Störungen belasten weltweit am stärksten LANCET NEUROL 6

DEMENZIELLE SYNDROME

CME Biomarker im Blut: Prädiziert t-TAU die spätere Alzheimer-Demenz? JAMA NEUROL 7

Randomisierte kontrollierte Studie zur Demenz: Bessert „Exergaming“ die Kognition? ALZHEIMERS RES THER 7

EPILEPSIE



CME Prospektive Studie im Pflegeheim: Dualer Sensor erfasst nächtliche Anfälle NEUROLOGY 8

KOPFSCHMERZ

Hirnstamm-Volumina bei Migräne mit Aura: Mittelhirn und Pons deutlich vergrößert, aber ... NEUROIMAGE CLIN 9

VORSCHAU AUF DIE KOMMENDE AUSGABE

CME Schizophrenie: CBT bei Clozapin-resistenten Patienten wirksam? Die Ergebnisse der FOCUS-Studie

Multiple Sklerose: Neurofilament light chain (NfL)-Spiegel bei inflammatorisch-demyelinisierenden ZNS-Krankheiten

CME ADHS: Erstmals die ADHS-kranke Mutter behandeln – und danach Mutter und Kind zusammen?

Migräne: Prophylaxe mit CGRP-Antikörpern aus kardiologischer Perspektive: Gefährlich oder nicht?

Verpassen Sie auf keinen Fall die kommende Ausgabe der **NeuroDepesche** – mit einem Print- oder Digital-Abonnement (Abo-Coupon auf Seite 10 oder unter www.gfi-online.de/abo).

CGRP-Rezeptor-Antikörper: Erenumab bei therapie-refraktärer EM prophylaktisch wirksam LANCET 9

Neu: Fremanezumab zur Migräne-Prophylaxe: CGRP-Antikörper mit flexiblem Injektionsintervall 10



CME Primäre Kopfschmerzen: Wirken psychologische Interventionen überhaupt? J HEADACHE PAIN 11

SCHIZOPHRENIE

CME Hochpotente Cannabis-Sorten: Verdacht zur Psychose-Gefahr bestätigt LANCET PSYCH 12

Landesweite Kohortenstudie in Dänemark: Autismus als Komplikation der MMR-Impfung? 12

MULTIPLE SKLEROSE

Orales Teriflunomid bei RRMS: Konsistente Daten auch in der Real World 16

CME 7-Tesla-MRT-Aufnahmen: Okkulte Hirnschäden auch bei NMOSD? NEUROL NEUROIMMUNOL NEUROINFLAMM 18

CME RRMS-Patienten mit erst leichter Behinderung: Das belastet die pflegenden Partner MULT SCLER RELAT DISORD 18

VASKULÄRE ERKRANKUNGEN

CME SNAC-K-Studie: Erhöhte Demenzgefahr bei Vorhofflimmern: Antikoagulanzen können den kognitiven Abbau verlangsamen NEUROLOGY 20

ADHS



CME Psychiatrische Komorbidität bei Erwachsenen: Welche Rolle spielen die Medikamente? PLOS ONE 22

AFFEKTIVE STÖRUNGEN

CME Schwere therapieresistente Depression: Deutliche und anhaltende Linderung durch die THS NEUROPSYCHOPHARMACOL 24

Genomweite Assoziationsstudie: Klare Signale für Suizidversuche TRANSL PSYCHIATRY 24

PARKINSON-SYNDROME



Spezifische Geruchssignatur: Lässt sich der Morbus Parkinson „erschnüffeln“? ACS CENT SCI 25

Safinamid unter Praxisbedingungen: Motorische und nicht-motorische Symptome signifikant gebessert 25

STENO 8

IM FOKUS 11

FORSCHUNG & ENTWICKLUNG 20

SITE-SEEING 22

MED-INFO 26

IMPRESSUM 16

CME Zertifizierte Fortbildung: Fragebogen 27

SCHONMAL BEIM KONGRESS EINGENICKT?

Welche Faktoren das Risiko für Kongress-Sekundenschlaf erhöhen (neben Schummerlicht und schlechten Dias), lesen Sie in unserem neuen Supplement



Das Supplement „Die Dritte Seite“ erhalten Sie **nur als Abonnent** der **NeuroDepesche** **exklusiv, gratis und automatisch** zugesandt.

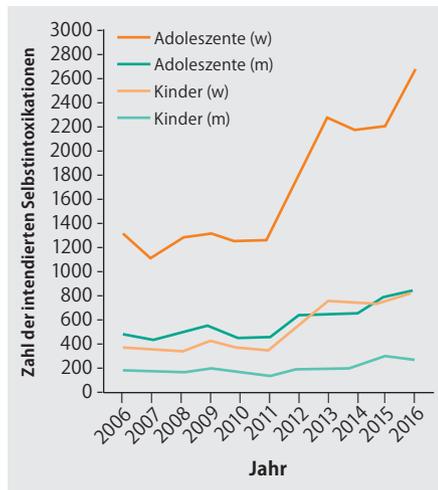
Abonnieren Sie jetzt die **NeuroDepesche** mit dem Coupon auf Seite 10 in diesem Heft oder schnell und komfortabel unter www.gfi-online.de/abo

Kinder und Jugendliche in Australien

Mehr Psychopharmaka, mehr Intoxikationen

In einer retrospektiven Kohortenstudie wurden die Trends und Entwicklungen in Psychopharmaka-Verschreibungen und intendierten Intoxikationen bei jungen Australiern untersucht. Es fand sich eine unheilvolle Zunahme, besonders bei den Mädchen.

Ausgewertet wurden die jährlichen Tendenzen (2006-2016) bei absichtlichen Vergiftungen nach den Daten der Poisons Information Centres in New South Wales



Anstieg der Selbstintoxikationen 2006-2016

(NSW) und Victoria, auf die ca. 70% aller Vergiftungsnotrufe entfallen, sowie die Abgaben von Psychopharmaka anhand des Australian Pharmaceutical Benefits Scheme (2012-2016) in einer Stichprobe (ca. 10% der Bevölkerung) geprüft.

In der Altersgruppe der Fünf- bis 19-Jährigen wurden 33.501 vorsätzliche Vergiftungen registriert. Dabei ergab sich ein Anstieg pro Jahr um 8,39% (95%-KI: 6,08%-10,74%, $p < 0,0001$), also insgesamt (2006-2016) um 98%. Die größte Zunahme zeigten nach 1997 Geborene. Mädchen waren mit einer Rate von 3:1 deutlich häufiger betroffen als Jungen und zeigten auch die stärkere Zunahme (-9,21%/a vs. +6,03%/a). Am häufigsten benutzt wurden frei verkäufliches Paracetamol ($n=7.929$) und Ibuprofen ($n=3.567$), aber auch Fluoxetin ($n=2.091$), Ethanol

($n=2.091$), Quetiapin ($n=1.847$), Paracetamol/Opioid-Kombinationen ($n=1.523$) und Sertralin ($n=1.481$), gefolgt von Escitalopram, Diazepam, Methylphenidat etc..

Psychopharmaka-Verordnungen stiegen zwischen 2012 und 2016 ebenfalls erheblich: Die von SSRI (am häufigsten Fluoxetin) stiegen um 40% bei den Fünf- bis 14-Jährigen und um 35% bei den 15- bis 19-Jährigen. Die Antipsychotika-Abgaben nahmen in beiden Altersgruppen um 13% bzw. 10% und die von ADHS-Mitteln um 16% bzw. 10% zu, die Benzodiazepin-Abgabe ging um 4% bzw. 5% zurück. JL

Cairns R et al.: Trends in self-poisoning and psychotropic drug use in people aged 5-19 years: a population-based ... BMJ Open 2019; 9(2): e026001 [Epub 20. Feb.; doi: 10.1136/bmjopen-2018-026001]

Mehr Infos: www.neuro-depesche.de/190663

KOMMENTAR

In Übereinstimmung mit US-Studien zeigen diese Ergebnisse eine Generation junger Menschen mit wachsender psychischer Belastung, denen immer mehr Psychopharmaka verschrieben werden, und die sich damit zunehmend selbst schädigen. Da Menschen, die sich selbst verletzen, später ein erhöhtes Suizidrisiko haben, könnte sich hier eine zukünftige Erhöhung der Suizidraten in Australien ankündigen.

Global Burden of Disease

Neurologische Störungen belasten am stärksten

Krankheitsbelastungen werden regelmäßig in der Global Burden of Diseases, Injuries, and Risk Factors Study (GBD) erfasst. In der aktuellen Auswertung, die die Jahre 2000 bis 2016 betrifft, stehen neurologische Erkrankungen auf der Rangliste der Krankheitsbelastung und der Todesursachen erneut ganz oben – Tendenz steigend.

In 195 Ländern untersucht wurden 15 neurologische Krankheitskategorien. Endpunkte waren Prävalenz, Inzidenz, Todesfälle und die Disability-adjusted life-years (DALYs). Weltweit waren 2016 neurolo-

gische Krankheiten mit 9,0 Mio. Fällen (16,5%) die zweithäufigste Todesursache (nach kardiovaskulären Krankheiten) und die Hauptursache für DALYs (276 Mio. Jahre; 11,6% der DALYs aller Erkrankungen). Gegenüber 1990 nahmen die absolute Zahl an neurologisch bedingten Todesfällen um 39% und die entsprechenden DALYs um 15% zu.

Dass dies vor allem durch steigende Bevölkerungszahlen und eine höhere Lebenserwartung bedingt ist, zeigen die altersstandardisierten Raten: Sie sanken bei

den neurologisch bedingten Todesfällen um 28% und bei den DALYs um 27%. Die vier größten Beiträge zu neurologischen DALYs lieferten Schlaganfall (42,2%), Migräne (16,3%), Alzheimer- und andere Demenzen (10,4%) sowie Meningitis (7,9%).

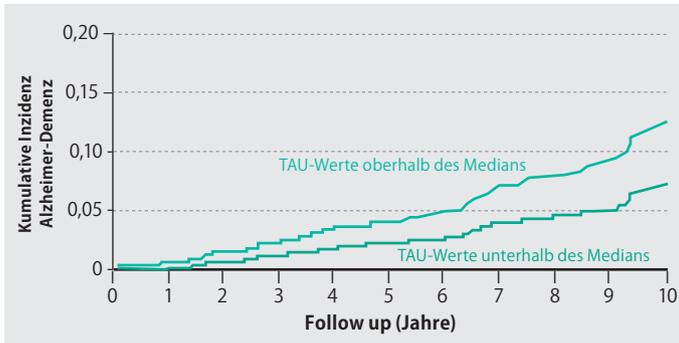
Für die Gesamtheit der neurologischen Erkrankungen fielen die altersstandardisierten DALY-Raten bei den Männern signifikant höher aus als bei den Frauen (Faktor: 1,2). Anders verhielt es sich bei Migräne, MS und Spannungskopfschmerz, die bei den Frauen nicht nur deutlich häufiger waren, sondern auch eine jeweils stärkere Belastung verursachten (Männer zu Frauen: Faktor je < 0,7). HL

GBD 2016 Neurology Collaborators: Global, regional, and national burden of neurological disorders, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden ... Lancet Neurol 2019 [Epub 14. März; doi: 10.1016/S1474-4422(18)30499-X]

Mehr Infos: www.neuro-depesche.de/190664

KOMMENTAR

Gemessen an der absoluten Anzahl von DALYs nimmt die „Burden of disease“ durch neurologische Krankheiten weltweit weiter zu. In dem Maße, wie die Bevölkerungen wachsen und altern, werden die Gesundheitssysteme einer wachsenden Nachfrage nach Behandlung, Rehabilitation und Unterstützungsleistungen gegenüberstehen.



Die t-TAU-Werte im Plasma korrelieren mit der kumulativen Inzidenz einer Alzheimer-Demenz.

Biomarker im Blut

Prädiziert t-TAU die spätere Alzheimer-Demenz?

In einer aktuellen Auswertung der prospektiven US-amerikanischen Framingham Heart Study (FHS; 2004 - 2011) wurde der prädiktive Nutzen der Plasma-Gesamtkonzentration von TAU-Protein für Demenzen untersucht – mit beeindruckenden Ergebnissen.

Aus den Plasmaproben der FHS wurden die Gesamt-Plasmawerte für TAU (t-TAU) bestimmt. Unter den 1.453 initial nicht dementen Über-65-Jährigen (54,5 % Frauen) traten über median sechs Jahre 134 Demenzen auf, mit 105 Fällen mehrheitlich eine Alzheimer-Demenz (ADD).

Nach Bereinigung um Alter und Geschlecht stieg das Risiko für jedwede Demenz bzw. eine ADD bei jeder Erhöhung von t-TAU um eine Standardabweichung (SD) um 29% (Hazard Ratio: 1,29; 95 %-KI: 1,07 - 1,55; p=0,007) bzw. 35% (HR: 1,35; 95 %-KI: 1,10 - 1,67; p=0,004). Die kumulative Inzidenz zeigt die Abbildung. Personen mit Werten oberhalb des Medians (4,09 pg/ml TAU) hatten in einem alters- und geschlechtsbasierten Modell ein um 62% bzw. 76% höheres Risiko für eine Demenz/ADD (HR: 1,62 bzw. 1,76). Höhere t-TAU-Werte korrelierten auch signifikant mit schlechteren kognitiven Leistungen in allen Testdomänen (je p<0,05), geringeren Hippokampus-Volumina (β : 0,002; p=0,003) und neurofibrillären Tangles (β : 0,95; p=0,04) sowie Mikroinfarkten (Odds Ratio: 3,04).

Die Zusammenhänge wurden in der französischen Memento-Studie anhand der t-TAU-Werte im Plasma und/oder Liquor (2011 - 2016) von 367 Personen (59,1 % Frauen) mit leichter kognitiver Beeinträchtigung (MCI) oder lediglich subjektiven kognitiven Beschwerden (SCI) überprüft. Hier traten über median vier Jahre 76 Demenzen, darunter 55 ADD auf.



KOMMENTAR

Die Ergebnisse der FHS-Auswertung zeigen, dass die Plasmawerte an Gesamt-TAU die Vorhersage einer zukünftigen AD-Demenz verbessern können. Damit ließe sich u.a. ein kostengünstiges und minimal-invasives Screening als Biomarker für die Risikostratifizierung in Demenzpräventions-Studien realisieren.

Randomisierte kontrollierte Studie zur Demenz

Bessert „Exergaming“ die Kognition?

Körperliche Übungen werden oft empfohlen, um den kognitiven Abbau bei demenzkranken Menschen zu verzögern, doch die Evidenz für die Wirksamkeit ist alles andere als eindeutig. Jetzt wurden die Effekte eines speziellen Exergaming-Trainings untersucht.

In der 12-Wochen-Studie wurden 115 Demenzkranke (MMST-Wert 22,9) zu dreimal wöchentlichen, konditionsangepassten Sitzungen (30-50 min) eines Exergamings (aerobisches Fahrradtraining, bei dem zugleich kognitiv herausfordernde Aufgaben gelöst werden müssen), zu einem Aerobic-Programm (je n=38) oder zu einer aktiven Kontrollintervention mit Entspannungs- und Beweglichkeitsübungen (n=39) randomisiert. Primärer Endpunkt waren Veränderungen der exekutiven Funktionen in vier Tests.

In den exekutiven Funktionen wurden nach 12 bzw. 24 Wochen ebenso wenig signifikante Unterschiede zwischen den drei Gruppen festgestellt wie in den sekundären Endpunkten episodisches und Arbeitsgedächtnis. Lediglich die psychomotorische Geschwindigkeit (Trail Making Test A, Stroop Color Word Test I und II) besserte sich signifikant mit moderater Effektgröße – allerdings in beiden aktiven Gruppen ähnlich: Der mittlere Score-Unterschied vs. Kontrollen betrug 0,370 (p=0,007) bzw. 0,326 (p=0,009).

HL RCT Karssemeijer EGA et al.: The quest for synergy between physical exercise and cognitive stimulation via exergaming in people with dementia: ... *Alzheimers Res Ther* 2019; 11(1): 3 [Epub 5. Jan.; doi: 10.1186/s13195-018-0454-z9] Mehr Infos: www.neuro-depesche.de/190602

KOMMENTAR

Dass unter Exergaming und Aerobic-Training die psychomotorische Geschwindigkeit deutlich anstieg, kann den Autoren zufolge klinisch relevant sein, da diese bei Demenz ein wichtiger Prädiktor für die funktionellen Fähigkeiten ist. Die fehlenden Effekte auf Exekutivfunktionen und Gedächtnis erfordern evtl. anders konzipierte Studien mit stärkerer Personalisierung.

Jede Standardabweichung an Plasma-t-TAU mehr erhöhte das Risiko für jedwede Demenz nicht-signifikant um 14% und für eine ADD signifikant um 54% (p=0,03). Plasma- und Liquorwerte an Gesamt-TAU korrelierten zwar nur tendenziell miteinander (p=0,07), waren aber dennoch praktisch gleich prädiktiv.

JL Pape MP et al.: Assessment of plasma total tau level as a predictive biomarker for dementia and related endophenotypes. *JAMA Neurol* 2019 [Epub 4. März; doi: 10.1001/jamaneurol.2018.4666] Mehr Infos: www.neuro-depesche.de/190601

Frage 1: Welcher Zusammenhang mit den Plasma-Gesamtwerten an TAU in der FHS war nicht(!) signifikant? Mit

- A kognitiven Leistungen
- B Hippokampus-Volumina
- C neurofibrillären Tangles
- D Mikroinfarkten
- E alle waren signifikant

Bitte vermerken Sie Ihre Antworten auf Seite 27 im Heft oder unter www.neuro-depesche.de/cme.

„Weltimpfwoche“ im April 2019

12-04-2019: Wie seit 2005 in jedem Jahr be- geht das WHO-Regionalbüro für Europa auch 2019 die Europäische Impfwoche (EIW). Die vom 24.-30. April 2019 laufende Kampagne will mit Interviews, Blogs, Podiumsdiskussio- nen, Pressemitteilungen, Fernsehbeiträgen, wissenschaftlichen Konferenzen und ande- ren Aktivitäten das Bewusstsein für den Nut- zen von Impfungen schärfen. Die EIW ist ein- gebettet in die globale „World Immunization Week“ der WHO, die 2019 unter dem Motto „Protected Together, #Vaccines Work“ steht.

Venezuelanische Migrationskrise

05-04-2019: Als Folge der Migration aus Ve- nezuela wird die Zahl der entwurzelten und hilfsbedürftigen Kinder von heute 500.000 im Laufe des Jahres 2019 auf 1,1 Mio. an- steigen, warnt UNICEF. Die geschätzt bis zu 4,9 Mio. Venezuelaner sind in ihren Aufnah- meländern (u.a. Brasilien, Kolumbien, Ecua- dor, Guyana, Panama, Peru) zunehmend Fremdenfeindlichkeit, Diskriminierung und Gewalt ausgesetzt. UNICEF forderte die Re- gierungen auf, die Rechte der Migranten zu wahren und ihren Zugang zu Trinkwasser, sa- nitären Einrichtungen und lebenswichtigen Gesundheitsdienstleistungen zu sichern.

Neue S3-Leitlinie Schizophrenie

02-04-2019: Die DGPPN hat die neue S3-Leit- linie Schizophrenie herausgegeben. Unter Be- teiligung von mehr als 30 Fachverbänden, Organisationen und Initiativen werden auf Grundlage evidenzbasierter wissenschaftli- cher und klinischer Erkenntnisse Empfehlun- gen zur Behandlung von Patienten mit schi- zophrenen Psychosen gegeben. Die S3-Leit- linie ist downloadbar auf www.awmf.org.

VHF mit SmartWatch entdecken?

16-03-2019: Auf dem Kongress des American College of Cardiology wurde eine bevölke- rungsbasierte Studie zur Detektion eines Vorhofflimmerns (VHF) durch eine Smart- watch (Apple) vorgestellt. Über acht Mona- te wurden bei insgesamt 0,5% der mehr als 400.000 Teilnehmer Pulsunregelmäßigkeiten festgestellt (0,16% bei den <40-Jährigen und 3,2% bei den ≥ 65 -Jährigen). Bei der Über- prüfung der Betroffenen mittels EKG ergab sich insgesamt ein positiver Vorhersagewert (PPV) für ein VHF von immerhin 84%. Auf den Smartwatch-Alarm hin suchten 57% der Betroffenen medizinischen Rat.

Prospektive Studie im Pflegeheim

Dualer Sensor erfasst nächtliche Anfälle

In der Nacht auftretende, unbemerkte epileptische Anfälle können folgenreich sein. In einer prospektiven, multizentrischen Kohortenstudie wurde bei Epilepsie-Patienten mit geistiger Behinderung geprüft, ob sich nächtliche Anfälle durch eine sensorbasierte Er- fassung von Pulsfrequenz und Bewegung zuverlässig detektieren lassen.

34 in einer Pflegeeinrichtung unterge- brachte antiepileptisch behandelte Patien- ten litten unter >1 monatlichen größeren Krampfanfall. Diese „Major seizures“ wa- ren definiert als ton- nisch-klonische An- fälle, generalisier- te tonische Anfälle (>30 Sek), hyperki- netische oder ande- re Anfälle einschließ- lich Cluster (>30 Min) von kurzen myoklo- nischen/tonischen Anfällen.

Die Teilnehmer trugen nachts (unter ständiger Videokontrolle) für zwei bis drei Monate ein Oberarm-Band (Nightwatch), mit dem mittels Photoplethysmographie die Herzfrequenz und mittels 3D-Akze- lerometer die nächtlichen Bewegungen erfasst wurden.

Ausgewertet wurden die Videosequen- zen aller (anhand der generierten Alarme oder der Pfl egetagebücher) dokumentier- ten Anfallsereignisse. Diese wurden nach großen Anfällen (Notwendigkeit eines Alarms), kleinen Anfällen (kein Alarm not- wendig) oder keinen Anfällen unterschieden. Primäre Endpunkte waren die Sensi- tivität, der positive prädiktive Wert (PPV), die falsch-negative Alarmrate (FNAR) und

die falsch-positive Alarmrate (FPAR) des multimodalen Sensors.

Die Interobserver-Übereinstimmung (schwere vs. keine schweren Anfälle) war gut (κ : 0,77; 95%-KI: 0,65-0,89). 28 der 34 Teilnehmer beende- ten die Studie. In 1.826 Nächten wurden 2.040 Alarme und 809 grö- ßere Anfälle registriert. Die mittlere Sensiti- vität des Sensors für die Anfallsdetektion pro Teilnehmer betrug

86% (95%-KI: 77%-93%) und der PPV- Wert 49% (95%-KI: 33%-64%). Die Rate falsch-negativer Krampfanfall-Alarme lag bei nur 0,03 pro Nacht (95%-KI: 0,01-0,05).

In einer Unterauswertung zeigte der multimodale Sensor eine höhere Sensitivi- tät als der herkömmliche piezoelektrische Bewegungs-Bettsensor (Emfit) (86% vs. 21%: mittlere Differenz 58%; $p < 0,001$). Außerdem ergab der Fragebogen der Pfl e- gekräfte ($n=33$) für den Sensor eine gute Akzeptanz bei allen 28 Patienten (7,3 von 10 Punkten).

JL

Arends J et al für das Dutch Tele-Epilepsy Consortium: Multimodal nocturnal seizure detection in a residen- tial care setting: A long-term prospective trial. *Neu- rology* 2018; 91(21): e2010-e2019 [Epub 24. Okt.; doi: 10.1212/WNL.0000000000006545]

Mehr Infos: www.neuro-depesche.de/190603

Frage 2: Die mittlere Sensitivität des Sensors betrug

- A 95%
- B 86%
- C 58%
- D 49%
- E 21%

Bitte vermerken Sie Ihre Antworten auf Seite 27 im Heft oder unter www.neuro-depesche.de/cme.



KOMMENTAR

Dass die kombinierte automatische Erfassung von Herzfrequenz und Bewegung eine zuver- lässige Erkennung eines breiten Spektrums von nächtlichen Krampfanfällen erlaubte, könnte weitreichende klinische Konsequenzen ha- ben: Die automatisierte objektive Messung der nächtlichen Anfallshäufigkeit könnte zur Optimierung der Antiepileptika-Therapie und zur Verbesserung der Pflegequalität beitragen – und möglicherweise sogar einige Fälle eines plötzlichen Todes (SUDEP) verhindern.

Hirnstamm-Volumina bei Migräne mit Aura

Mittelhirn und Pons deutlich vergrößert, aber ...

Der Hirnstamm scheint in der Migräne-Pathophysiologie eine bedeutende Rolle zu spielen. Jetzt prüfte ein serbisches Team, inwieweit bei Patienten mit Aura in verschiedenen Hirnstamm-Regionen Volumen-Auffälligkeiten vorliegen, und ob diese mit klinischen Merkmalen der Aura bzw. der Kopfschmerz-Erkrankung korrelieren.

Eingeschlossen wurden 42 seit mindestens fünf Jahren erkrankte Patienten (32 Frauen) mit einer episodischen Migräne mit Aura (MwA) und 42 nach Geschlecht und Alter gematchte gesunde Kontrollen (HC). Mittels automatisierter voxelweiser MRT-Volumetrie wurden die Größenunterschiede von Hirnstamm, Pons, Medulla oblongata, Mittelhirn und Pedunculus cerebellaris superior untersucht.

Die MwA-Patienten wiesen gegenüber den HC ein signifikant größeres Hirnstammvolumen auf (25.941 vs. 25.179 mm³; p=0,008). Deutlich vergrößert waren dabei Mittelhirn (6.155 vs. 5.964 mm³, p=0,002) und Pons (15.105 vs. 14.539 mm³; p=0,007), nicht aber Medulla (p=0,754) und obere Kleinhirnstiele (p=0,914).

Entgegen der Studienhypothese waren weder das Gesamtvolumen des Hirnstamms noch die Volumina der Subregionen signifikant mit den klinischen Befunden der Patienten wie Merkmalen der Aura (Dauer, Häufigkeit, somatosensorische Aura-Symptome,



Dysphasie etc.) oder der Kopfschmerz-Symptomatik (Dauer, Intensität, Krankheitsdauer etc.) assoziiert. JL

Petrusic I et al.: Volume alterations of brainstem subregions in migraine with aura. *Neuroimage Clin* 2019; 22: 101714 [Epub 4. Feb.; doi: 10.1016/j.nicl.2019.101714]

Mehr Infos: www.neuro-depesche.de/190624

KOMMENTAR

Bei Migräne-Patienten zeigten Studien der letzten zwei Dekaden verschiedene Auffälligkeiten von Regionen, die an der Pathophysiologie der Migräne-Aura beteiligt sind, z. B. vergrößerte visuelle und somatosensorische Kortex und reduzierte Volumina von schmerzbezogenen Strukturen wie Gyrus centralis, Cingulum- und Insula-Kortex. Für den Hirnstamm liegen dagegen widersprüchliche Resultate vor. Dass die Volumina von Mittelhirn und Pons in dieser Studie vergrößert waren, stimmt mit Beobachtungen überein, nach denen Migräne-Patienten ein deutlich vergrößertes periaquäduktales Grau aufweisen, dessen strukturelle Veränderungen eine lokale Netzwerkstörung anzeigen. Da die Volumen-Abweichungen mit keinem der Aura- oder Migräne-Charakteristika der Patienten korrelierten, tragen die Ergebnisse allerdings kaum zur Erhellung der Rolle dysfunktionaler Hirnstammkerne (Stichwort „Migräne-Generator“) in der Pathophysiologie bei.

CGRP-Rezeptor-Antikörper

Erenumab bei therapierefraktärer EM prophylaktisch wirksam

Inzwischen sind drei gegen das Calcitonin Gene-Related Peptide (CGRP) oder seinen Rezeptor gerichtete Antikörper zur prophylaktischen Behandlung bei episodischer und chronischer Migräne (EM, CM) zugelassen. Für den vollhumanen, per Autoinjektor s.c. verabreichten CGRP-Rezeptor-Antikörper Erenumab wurde in der Studie LIBERTY nachgewiesen, dass die Therapie auch in der therapieschwierigen Population von Patienten mit mehrfach behandlungsrefraktärer EM prophylaktisch wirksam ist.

An der zwölfwöchigen doppelblinden Phase-IIIb-Studie LIBERTY nahmen 246 EM-Patienten teil, bei den zwei bis vier prophylaktische Therapien wegen mangelnder Wirksamkeit oder Verträglichkeit erfolglos geblieben waren. Sie litten durchschnittlich an 9,3 Tagen im Monat unter einer Migräne. Unter einmal monatlich Erenumab (140 mg s.c.) betrug der Unterschied in der Reduktion der monatlichen Migräne-Tage gegenüber Placebo durchschnittlich 1,61 Tage (p=0,004). Dabei bestand gegenüber Placebo eine

2,73-mal höhere Wahrscheinlichkeit für eine Verringerung der monatlichen Migräne-Tage um $\geq 50\%$ (Woche 9-12: 30% vs. 14%; Odds Ratio 2,73; p<0,002). Außerdem ergaben sich auch in allen sekundären Studienendpunkten signifikante Vorteile gegenüber Placebo, so in der Rate an Reduktion der monatlichen Migräne-Tage um 75% oder 100%, in der Verringerung der Einnahme Migräne-spezifischer Akut-Medikamente sowie in der körperlichen Funktionsfähigkeit und der Durchführung alltäglicher Aktivitäten nach dem Migraine Physical Function Impact Diary (MPFID).

Auch in dieser schwer belasteten Gruppe von Patienten, die aus Studien zur Migräne-Prophylaxe meist ausgeschlossen sind, zeigte sich ein Placebo-ähnliches Sicherheits- und Verträglichkeitsprofil, das mit dem des klinischen Studienprogramms übereinstimmte. U.a. brach kein Patient die Therapie nebenwirkungsbedingt ab, und mehr als 97% der Teilnehmer beendeten die Doppelblindphase. Häufigstes unerwünschtes Ereignis war Schmerz an der Injektionsstelle (je 6% in den beiden Armen). JL

Reuter U et al.: Efficacy and tolerability of erenumab in patients with episodic migraine in whom two-to-four previous preventive treatments were unsuccessful: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3b study. *Lancet* 2018; 392(10161): 2280-7; Studie unterstützt von Novartis

Erenumab: Aimovig®
Mehr Infos: www.neuro-depesche.de/190625

Neu: Fremanezumab zur Migräne-Prophylaxe

CGRP-Antikörper mit flexiblem Injektionsintervall

Bei den herkömmlichen Migräne-Prophylaktika aus den Klassen der Betablocker, Antiepileptika und Antihypertensiva ist die Adhärenz erschreckend schlecht. Dass sich diese Situation mit der neuen Wirkstoffklasse der CGRP-Antikörper vollkommen verändert hat, legten Kopfschmerz-Experten auf einem Symposium des Unternehmens Teva auf dem 30. Deutschen interdisziplinären Schmerz- und Palliativkongress in Frankfurt/Main dar. Mit dem jüngst auch in der EU zugelassenen Fremanezumab erweitert sich nun das Prophylaxe-Spektrum bei der Migräne um eine einmal monatliche oder vierteljährliche Therapie.

Dr. Astrid Gendolla, Essen, berichtete, dass „die Situation für Kopfschmerz-Patienten in Deutschland sehr ‚zersiedelt‘ ist“. So geben neben dem Wohnort vor allem die Versorgungsverträge der Krankenkassen vor, in welche Klinik der Patient überwiesen werden darf. Derzeit gibt es hierzu nur 14 Kopfschmerz-Ambulanzen, und nur 15% der Patienten, die von einer Prophylaxe profitieren könnten, werden vorbeugend gegen Migräne behandelt.

Werden die Patienten nicht adäquat beraten, greifen sie oft auf frei verkäufliche Schmerzmittel (inkl. Triptane) zurück. Dies kann zur Chronifizierung der Migräne und Entstehung eines Medikamenten-übergebrauch-Kopfschmerzes führen. „Man erkennt einen Medikamentenübergebrauch daran, dass die Migräne- und Kopfschmerz-Attacken oftmals länger an-

halten als gewohnt und gleichzeitig eine Zunahme von Kopfschmerz-Tagen beobachtet wird“, sagte Prof. Zaza Katsarava, Unna. Er betonte die starke Beeinträchtigung der Betroffenen und die Relevanz einer spezifischen Prophylaxe, wie sie mit den CGRP-Antikörpern möglich ist.

An der pathophysiologischen Bedeutung von CGRP bei Migräne ist „nicht zu rütteln“, hob PD Charly Gaul, Königstein i.T., hervor. Indiziert ist die Prophylaxe mit CGRP-Antikörpern bei Erwachsenen mit einer episodischen Migräne (EM) mit mindestens vier Migräne-Tagen/Monat und einer chronischen Migräne (CM) mit ≥ 15 Kopfschmerz-Tagen (inkl. ≥ 8 Migräne-Tagen) pro Monat. „Etwa 25% bis 30% aller Patienten, die unter Migräne leiden, haben so häufige und schwere Attacken, dass sie eine Migräne-Prophylaxe benötigen“,

so Gaul. Diese wird aktuell bevorzugt bei Patienten eingesetzt, bei denen die bisher zugelassenen Prophylaktika nicht wirksam waren oder nicht vertragen wurden, oder bei denen entsprechende Kontraindikationen vorliegen. Die CGRP-Antikörper-Therapie ist nebenwirkungsarm, betonte der Experte, die Dropout-Raten in den klinischen Studien lagen unter 5%.

Der jüngste Vertreter Fremanezumab wird entweder einmal monatlich (225 mg) oder einmal alle drei Monate (675 mg) verabreicht und ist damit das einzige CGRP-Antikörper-Präparat mit einem flexiblen Injektionsintervall. Bei hohen Ansprechraten konnten in den Studien die monatlichen Migräne-Tage sowohl bei der EM als auch bei der CM signifikant reduziert werden. „Die Erwartungen sind hoch“, so Gaul, „dass die CGRP-Antikörper aufgrund ihres spezifischen Wirkansatzes uns einen Schritt weiter in die Richtung einer patientengerechteren Migräne-Prophylaxe bringen“.

NM

LUNCHSYMPOSIUM „Herausforderungen und Chancen in der Versorgung von chronischen Kopfschmerzen“, Deutscher Schmerz- und Palliativtag und 30. Deutscher interdisziplinärer Schmerz- und Palliativkongress, Frankfurt/Main, 8. März 2019. Veranstalter: Teva

Fremanezumab: Ajovy®

Mehr Infos: www.neuro-depesche.de/190281**ABONNEMENT**

Ich möchte regelmäßig über aktuelle Studienergebnisse und neues praxisrelevantes Wissen informiert werden. Deshalb abonniere ich die **NeuroDepesche** bis auf Widerruf. Das Abonnement kann jederzeit monatlich gekündigt werden. Die Bezahlung erfolgt per Rechnung. Als Abonnent erhalten Sie auf Wunsch die Kopie einer Originalarbeit pro Heftausgabe kostenlos (Literaturservice).

Bitte wählen Sie:

- Ich möchte die **NeuroDepesche** als gedrucktes Heft per Post erhalten (Print-Ausgabe), für € 69,-/Jahr zzgl. € 12,20 Inlandsporto (€ 18,80 Auslandsporto)
- Ich möchte die **NeuroDepesche** digital als PDF per E-Mail erhalten (ePaper), für € 55,-/Jahr

Datum Unterschrift

Anrede/Titel	Vorname	Name
Straße		Hausnummer/Postfach
PLZ	Ort	
E-Mail-Adresse		
Medizinisches Interessengebiet (z. B. „Multiple Sklerose, Schizophrenie“)		

Bitte faxen Sie den Coupon ausgefüllt an **089 / 43 66 30 - 210** oder senden ihn an: GFI. Gesellschaft für medizinische Information mbH, Paul-Wassermann-Straße 15, 81829 München.

Hinweis: Alternativ können Sie dieses Formular auch bequem online ausfüllen unter www.gfi-online.de/abo – mit der zusätzlichen Zahlungsoption „Bankeinzug“.

Migräne und andere primäre Kopfschmerzen

Wirken psychologische Interventionen?

Relevante Kopfschmerz-Erkrankungen sollten nach einem multimodalen Konzept behandelt werden. Ob sich aber psychologische Interventionen bei Patienten mit primären Kopfschmerzen überhaupt positiv auf Häufigkeit und Schwere der Beschwerden auswirken, wurde jetzt in einem systematischen Review mit anschließender Metaanalyse geprüft.

In den einschlägigen Datenbanken (u.a. EMBASE, MEDLINE, Cochrane-Bibliothek, SCOPUS, ScienceDirect) wurden 12.773 englisch- oder koreanischsprachige Publikationen zu primären Kopfschmerz-Erkrankungen (zumeist Migräne oder Spannungs-Kopfschmerz) und einem Medikamentenübergabe-Kopfschmerz identifiziert. Metaanalytisch ausgewertet wurden 27 randomisierte kontrollierte Studien mit einer Dauer von vier bis zwölf Wochen zu Behandlungen wie Biofeedback (BFT), (kognitive) Verhaltenstherapie (CBT), kognitive Therapie (KT), Achtsamkeitsbasierte Behandlung (MBT) etc..

Im primären Wirksamkeitsendpunkt, der Anzahl der monatlichen Kopfschmerz-Tage in der Interventions- versus Kontrollgruppe, zeigte sich eine signifikante Überlegenheit der psychologischen Behandlungen mit einem gepoolten mittleren Unterschied von -0,70 Tagen (95 %-KI: -1,22 bis -0,18; $p < 0,001$). Subgruppenanalysen zufolge bestanden keine signifikanten Unterschiede zwischen den Interventionsarten ($p = 0,67$), wohl aber zwischen den Kopfschmerz-Arten: In den Migräne-Gruppen ergab sich eine signifikante Wirksamkeit (-0,59 Tage), nicht aber bei den übrigen Kopfschmerz-Formen. Außerdem fanden sich bei isolierter Betrachtung der US-amerikanischen und europäischen Studien keine signifikanten Unterschiede gegenüber den Kontrollgruppen.

KOMMENTAR

Die in Korea verfügbaren psychologischen Behandlungen reduzierten die Kopfschmerzhäufigkeit bei Patienten mit primärem Kopfschmerz signifikant. Die Effekte fielen bei den verschiedenen Kopfschmerz-Arten, Interventionen und Studienländern allerdings teilweise sehr unterschiedlich aus. U.a. wären, so die Autoren, standardisierte Interventionen und einheitliche Outcome-Parameter wünschenswert.

In den sekundären Endpunkten waren die psychologischen Interventionen ebenfalls überlegen. Dies betraf vor allem die Anzahl der Kopfschmerz-Attacken pro Woche (gepoolter mittlerer Unterschied: -1,14; 95 %-KI: -1,61 bis 0,66; $p < 0,001$). Dabei waren die BFT (-0,70 Attacken), die CBT (-3,00 Attacken) und die MBT (-1,39 Attacken) gegenüber den Kontrollgruppen wirksamer, nicht jedoch die übrigen psychologischen Interventionen.

Außerdem fielen die Kopfschmerz-Schwere (gepoolter mittlerer Unterschied im Index: -0,92; $p < 0,001$) und die Response-Rate (gepooltes relatives Risiko: 3,13; $p < 0,001$) zugunsten der psychologischen Behandlungen aus. Sie hatten in der Kopfschmerz-bedingten Beeinträchtigung nach dem Migraine disability assessment (MIDAS) gegenüber der Kontrollgruppe auch (zumindest) tendenzielle Vorteile (-2,52 Punkte; $p = 0,073$).

JL

Lee HJ et al.: Efficacy of psychological treatment for headache disorder: a systematic review and meta-analysis. *J Headache Pain* 2019; 20(1): 17 [Epub 14. Feb.; doi: 10.1186/s10194-019-0965-4]

Mehr Infos: www.neuro-depesche.de/190604

Frage 3: Welche/r Parameter wurde/n im gepoolten Gesamtkollektiv signifikant(!) gebessert?

- A nur Tage mit Kopfschmerz/Monat
- B nur Attacken/Woche
- C nur Kopfschmerz-bedingte Beeinträchtigung
- D Tage mit Kopfschmerz/Monat und Attacken/Woche
- E Tage mit Kopfschmerz/Monat, Attacken/Woche und Kopfschmerz-bedingte Beeinträchtigung

Bitte vermerken Sie Ihre Antworten auf Seite 27 im Heft oder unter www.neuro-depesche.de/cme.

Psychische Störungen durch Blei Dass eine erhöhte Bleiexposition in der Kindheit die psychische Gesundheit als Erwachsene anhaltend verschlechtert, zeigt eine 1972 initiierte Geburtskohorten-Studie in Neuseeland: Bei den 579 Probanden betrug der mittlere Bleiwert im Blut im Alter von elf Jahren 11,08 µg/dl. Jeder Anstieg im Kindesalter um 5 µg/dl war assoziiert mit einer Zunahme der allgemeinen Psychopathologie im Big Five Personality Inventory um 1,34 Punkte ($p = 0,03$) im Erwachsenenalter. Dies betraf u.a. die Items Internalisierung ($p = 0,02$), Denkstörung ($p = 0,04$) und Neurotizismus ($p = 0,02$).

Reuben A et al.: Association of childhood lead exposure ... *JAMA Psychiatry* 2019 [Epub 23. Jan.; doi: 10.1001/jamapsychiatry.2018.4192]

Gehäuft RLS bei KHK-Patienten Unter 326 KHK-Patienten war die RLS-Prävalenz mit 8,0% deutlich häufiger als in der Bevölkerung (2%-5%). Die Schlafqualität nach dem Pittsburgh Sleep Quality Index war bei den Betroffenen deutlich verringert (7,4 vs. 5,6; $p < 0,001$). Obwohl sich die Tagesmüdigkeit nach der Epworth Sleepiness Scale nicht signifikant von der der Patienten ohne RLS unterschied, zeigte sich in den linearen Regressionsanalysen eine stärker beeinträchtigte Lebensqualität nach Short Form 8, sowohl in der physischen (β : -0,127, $p = 0,029$) als auch der mentalen Komponente (β : -0,113; $p = 0,042$). Bei KHK-Patienten sollte also auf ein RLS geachtet werden.

Yatsu S et al.: Prevalence and significance of ... *Am J Cardiol* 2019; pii: S0002-9149(19)30222-X [Epub 23. Feb.; doi: 10.1016/j.amjcard.2019.02.017]

EDI-OCT bei MS-Patienten Bei 52 MS-Patienten, davon 21 mit einer Optikusneuritis (ON), und 36 gesunden Kontrollen wurde eine Optische Kohärenztomographie mit „Enhanced depth imaging“ (EDI-OCT) eingesetzt. Die mittlere RNFL-Dicke war in der MS-Gruppe im Vergleich mit den gesunden Kontrollen signifikant verringert (90 vs. 101 µm; $p < 0,001$). Darüber hinaus war die temporale RNFL in der MS-ON-Gruppe signifikant dünner als in der MS-Gruppe ohne ON (54 vs. 62 µm; $p = 0,01$) – und korrelierte in der MS-Gesamtgruppe sowohl mit dem Behinderungsgrad nach EDSS (r : 0,383; $p < 0,001$) als auch mit einer längeren Krankheitsdauer (r : -0,202; $p = 0,04$). Somit könnten sich die EDI-OCT-Befunde möglicherweise als MS-Verlaufsparameter einsetzen lassen.

Doğan Ü et al.: Eyes are mirror of the brain: comparison ... *Int J Neurosci* 2019; 1-8 [Epub 29. Jan.; doi: 10.1080/00207454.2019.1576660]



Hochpotente Cannabis-Sorten

Verdacht zur Psychose-Gefahr bestätigt

Schon früher gab es immer wieder Hinweise darauf, dass Cannabis-Konsum eine Psychose triggern kann. In einer Fall-Kontroll-Studie des King's College in London wurde dieser Verdacht nun erhärtet – allerdings nur für den (immer häufigeren) Konsum von hochpotentem Cannabis mit einem Gehalt an Tetrahydrocannabinol (THC) von mehr als 10%.

In elf Regionen von England, Frankreich, den Niederlanden, Spanien und Italien sowie Brasilien wurden 2.138 Personen untersucht, davon 901 mit psychotischer Erstepisode (FEP). Die konsumierten Cannabis-Produkte wurden unterteilt in niedrig- (THC-Gehalt < 10%) und hochpotent (THC-Gehalt ≥ 10%).

Von den 901 FEP-Patienten gaben 266 (29,5%) an, täglich Cannabis zu konsumieren,

von den 1.237 Kontrollen nur 84 (6,8%; Odds Ratio: 6,22; nach Adjustierung auf Kofaktoren 3,2). Außerdem bevorzugten die Patienten hochpotentes Cannabis: 37,1% gaben an, schon einmal Produkte mit einem THC-Gehalt > 10% konsumiert zu haben (Kontrollgruppe: 19,4%; OR: 4,8).

Nach der Berechnung der „Popular Attributable Fraction“ (PAF; Anteil verhinderter Krankheitsfälle bei kompletter Elimination

Landesweite Kohortenstudie in Dänemark

Autismus als Komplikation der MMR-Impfung?

Impfgegner postulieren einen Zusammenhang zwischen einer Masern, Mumps, Röteln (MMR)-Impfung und einer Erkrankung aus dem autistischen Formenkreis. Der fragliche Zusammenhang wurde jetzt in einer landesweiten dänischen Kohortenstudie geprüft.

Aus dem Bevölkerungsregister wurden Informationen über MMR-Impfungen und andere Kinderimpfstoffe, Autismus-Diagnosen, -Familienanamnese und -Risikofaktoren gewonnen. 657.461 zwischen 1999 und 2010 geborene Dänen wurden mindestens ein Jahr lang bzw. bis zum 31. August 2013 nachbeobachtet. 31.619 hatten keine MMR-Vakzine erhalten.

Während des Follow-up-Zeitraumes (5.025.754 Personenjahre [PJ]) wurde bei insgesamt 6.517 Kindern ein Autismus diagnostiziert (Inzidenzrate 129,7 pro 100.000 PJ). Volladjustiert ergab sich bei den MMR-geimpften gegenüber den MMR-un-

geimpften Kindern eine geringfügig niedrigere(!) Autismus-Wahrscheinlichkeit (Hazard Ratio: 0,93 [95%-KI: 0,85 - 1,02]).

Ebenfalls kein erhöhtes Autismus-Risiko nach der MMR-Impfung wurde in zahlreichen Untergruppen beobachtet: Dies betraf die Unterteilung nach Autismus-Anamnese, Autismus-Risiko-Score (basierend auf Eltern-Alter, Rauchen in der Schwangerschaft, Entbindungsart, Frühgeburtlichkeit, Apgar-Score, Geburtsgewicht und Kopfumfang) oder nach bestimmten Zeitintervallen nach Impfung.

Die insgesamt höchsten Risiken für einen Autismus fanden sich – MMR-Impfung-unabhängig – bei Geschwistern von Autismus-Erkrankten (HR: 7,32), Jungen (HR: 4,02), in der Geburtskohorte 2008-2010 (HR: 1,34) und bei fehlenden Impfungen im frühen Kindesalter (HR: 1,17). **HL**

Hviid A et al.: Measles, mumps, rubella vaccination and autism: a nationwide cohort study. *Ann Intern Med* 2019 [Epub 5. März; doi: 10.7326/M18-2101] Mehr Infos: www.neuro-depesche.de/190605

KOMMENTAR

Die Autoren möchten ihre Ergebnisse als Warnung für alle Cannabis-Konsumenten verstanden wissen: Sie gehen davon aus, dass der Verzicht auf hochpotentes Cannabis das persönliche Psychose-Risiko erheblich senken oder den Ausbruch einer bislang latenten Schizophrenie zumindest deutlich hinauszögern kann.

der Exposition in der Bevölkerung) könnten in den elf Regionen durchschnittlich 12,2% der FEP-Fälle vermieden werden, wenn es dort kein hochpotentes Cannabis mehr gäbe. In London lag der PAF bei 30,3%, in Amsterdam sogar bei 50,3%.

Diese Entlastung des Gesundheitssystems setzt allerdings Kausalität voraus. Das Forschungsteam gibt jedoch zu bedenken, dass der Ursache-Wirkungs-Zusammenhang auch in die andere Richtung möglich ist. So könnten Personen, die erste Symptome bei sich wahrnehmen, die Neigung entwickeln, besonders starkes Cannabis zu konsumieren. Eine Studie aus den Niederlanden konnte nachweisen, dass derartige Verläufe vorkommen. **GS**

Di Forti M et al.: The contribution of cannabis use to variation in the incidence of psychotic disorder ... *Lancet Psych* 2019 [Epub 19. März.; [http://dx.doi.org/10.1016/S2215-0366\(19\)30048-3](http://dx.doi.org/10.1016/S2215-0366(19)30048-3)] Mehr Infos: www.neuro-depesche.de/190533

Frage 4: Welche OR wurde für den täglichen Cannabis-Konsum nach Adjustierung auf Kovariable ermittelt?

- A 4,8
 B 6,2
 C 3,2
 D 2,6
 E keine Antwort ist richtig

Frage 5: Wie hoch war der Anteil der FEP-Patienten, die bereits Produkte mit einem THC-Gehalt > 10% konsumiert hatten?

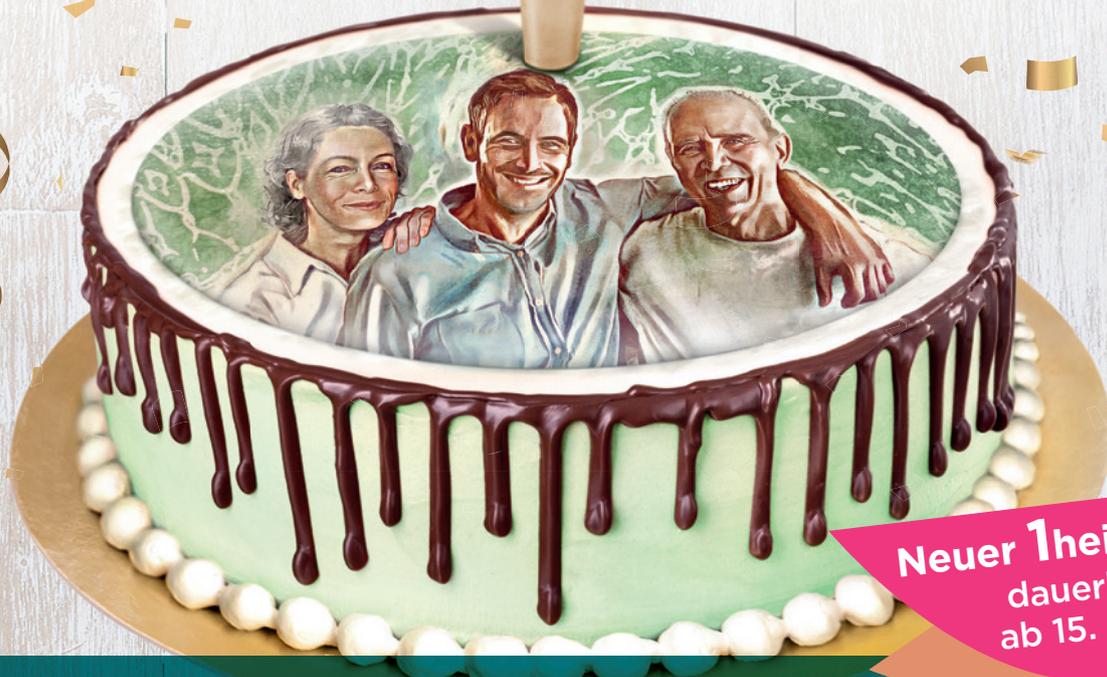
- A 19,4%
 B 12,2%
 C 30,3%
 D 37,1%
 E 29,5%

Bitte vermerken Sie Ihre Antworten auf Seite 27 im Heft oder unter www.neuro-depesche.de/cme.

KOMMENTAR

Mit der Einschränkung, dass keinerlei Krankenakten geprüft wurden, zeigen die Ergebnisse nachdrücklich, dass es nach der MMR-Impfung zu keiner Häufung von Autismus kommt, und auch bei disponierten Kindern kein Autismus ausgelöst wird. Damit werden andere Studien und auch eine jüngere Metaanalyse bestätigt.

Wir sind 1!



Neuer 1heitspreis⁴:
dauerhaft
ab 15. April

Seit 1 Jahr: REAGILA® bei Schizophrenie

- 1 Jahr überlegene Wirksamkeit bei überwiegender Negativsymptomatik vs. Risperidon¹
- 1 Jahr gute Wirksamkeit bei Akutsymptomatik²
- 1 Jahr metabolische und endokrinologische Neutralität^{1,2}
- 1 Jahr Verbesserung der Aktivitäten des täglichen Lebens¹
- 1 Jahr Rezeptorprofil mit höchster D₃-Affinität³
- 1 Jahr Antipsychotikum mit Zusatznutzen⁴

* Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen gegenüber Risperidon; Näheres zum Beschluss unter <http://www.g-ba.de/informationen/beschluesse/>

1 Nemeth et al., Lancet 2017; 1103-13 2 Durgam et al., Schizophrenia Research 152 (2014) pp. 450-457 3 Kiss, J Pharmacol Exp Ther 2010; 333:328-340 4 Lauer-Taxe* ab 15.04.2019

Reagila® 1,5 mg Hartkapseln, Reagila® 3 mg Hartkapseln, Reagila® 4,5 mg Hartkapseln, Reagila® 6 mg Hartkapseln

Wirkstoff: Cariprazin. **Zusammensetzung:** Reagila® 1,5 mg / 3 mg / 4,5 mg / 6 mg: Jede Hartkapsel enth. Cariprazinhydrochlorid entspr. 1,5 mg / 3 mg / 4,5 mg / 6 mg. Sonst. Bestandteile: Reagila® 1,5 mg: vorverkleisterte Stärke (Mais), Magnesiumstearat (Ph.Eur.), Titandioxid (E171), Gelatine, schwarze Farbe (Schellack, Eisen(II,III)-oxid (E172), Propylenglycol, Kaliumhydroxid). Reagila® 3 mg: vorverkleisterte Stärke (Mais), Magnesiumstearat (Ph.Eur.), Allurarot (E129), Brillantblau FCF (E133), Titandioxid (E171), Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O (E172), Gelatine, schwarze Farbe (Schellack, Eisen(II,III)-oxid (E172), Propylenglycol, Kaliumhydroxid). Reagila® 4,5 mg: vorverkleisterte Stärke (Mais), Magnesiumstearat (Ph.Eur.), Allurarot (E129), Brillantblau FCF (E133), Titandioxid (E171), Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O (E172), Gelatine, weiße Farbe (Schellack, Titandioxid (E171), Propylenglycol, Simeticon). Reagila® 6 mg: vorverkleisterte Stärke (Mais), Magnesiumstearat (Ph.Eur.), Brillantblau FCF (E133), Allurarot (E129), Titandioxid (E171), Gelatine, schwarze Farbe (Schellack, Eisen(II,III)-oxid (E172), Propylenglycol, Kaliumhydroxid). **Anwendungsgebiete:** Reagila® wird zur Behandlung von Erwachsenen angewendet, bei denen eine Schizophrenie vorliegt. **Gegenanzeigen:** Allergie gegen Cariprazin od. einen der sonst. Bestandteile, bei Anwendung von Arzneimitteln [AM] zur Behandlung folgender Erkrankungen: Hepatitis-C (AM, die Boceprevir und Telaprevir enth.), bakt. Infektionen (AM, die Clarithro-, Telithro-, Erythromycin und Naficillin enth.), Tuberkulose (AM, die Rifampicin enth.), HIV-Infektion (AM, die Cobicistat, Indina-, Nelfina-, Ritona-, Saquinavir, Efavirenz und Etravirin enth.), Pilzinfektionen (AM, die Itra-, Posa-, Vori- und Fluconazol enth.), Cushing-Syndrom (AM, die Ketoconazol enth.), Depressionen (pflanzliche AM, die Johanniskraut enth. und AM, die Nefazodon enth.), Epilepsie und Krampfanfälle (AM, die Carbamazepin, Phenobarbital und Phenytoin enth.), Herzerkrankungen (AM, die Diltiazem und Verapamil enth.), Schläfrigkeit (AM, die Modafinil enth.), Bluthochdruck in der Lunge (AM, die Bosentan enth.). **Warnhinweis:** Reagila® 3 mg, 4,5 mg und 6 mg Hartkapseln enth. Allurarot (E129), das allerg. Reaktionen hervorrufen kann. Packungsbeilage beachten. **Nebenwirkungen [NW]:** Sofortige Rücksprache mit dem Arzt bei: schwerer allerg. Reaktion (Fieber, Schwellungen im Bereich des Mundes, des Gesichts, der Lippen od. der Zunge, Kurzatmigkeit, Juckreiz, Hautausschlag und ev. Hypotonie / seltene NW); Kombination aus Fieber, Schwitzen, Muskelsteifigkeit und Benommenheit od. Schläfrigkeit (Anzeichen für ein malignes neuroleptisches Syndrom / Häufigkeit [HFK] nicht bekannt); unerklärliche Muskelschmerzen, Muskelkrämpfe od. Muskelschwäche (Anzeichen für Muskelschädigung, die sehr schwerwiegende Nierenprobleme auslösen kann / seltene NW); Symptome (wie Schwellungen, Schmerzen und Rötungen im betroffenen Bein) im Zusammenhang mit Blutgerinnseln in den Venen, insbesondere der Beine. Solche Blutgerinnsel können durch die Blutgefäße in die Lunge wandern und zu Schmerzen im Brustkorb und Schwierigkeiten beim Atmen führen / HFK nicht bekannt, Gedanken od. Gefühle über Selbstverletzung od. Suizid bzw. Suizidversuch / gelegentliche NW. Andere NW: Sehr häufig: Akathisie, Parkinsonismus. Häufig: Angstzustände, Schlafstörungen, Schwindelgefühl, Dystonie, sonst. extrapyramidale Erkrankungen und Bewegungsstörungen, verschwommenes Sehen, Hypertonie, Tachyarrhythmie, verringerter od. gesteigerter Appetit, Übelkeit, Erbrechen, Obstipation, Gewichtszunahme, Müdigkeit. Folgende NW können sich in Labortests zeigen: Erhöhung der Leberwerte, Erhöhung des Kreatinkinase-Werts, ungewöhnliche Blutlipidwerte. Gelegentlich: Depression, plötzliche und schwere Verwirrtheit, Drehschwindel, Dysästhesie, Lethargie, (tardive) Dyskinesie, Libido vermindert/gesteigert, erektile Dysfunktion, Augenreizung, hoher Druck im Auge, Sehschwäche, Akkomodationsfehler, Hypotonie, ungewöhnlicher EKG-Befund bzw. ungewöhnliche Nervenimpulse im Herzen, Bradyarrhythmie, Schluckauf, Sodbrennen, Durst, Dysurie, Pollakisurie, Juckreiz, Hautausschlag, Diabetes. Folgende NW können sich in Labortests zeigen: ungewöhnlicher Natriumspiegel im Blut, Hyperglykämie, Hyperbilirubinämie, Anämie, Eosinophilie, erniedrigtes Thyreotropin. Selten: Krampfanfall, Gedächtnisverlust, Verlust des Sprechvermögens, Photophobie, Katarakt, Schluckbeschwerden, Neutropenie, Überempfindlichkeit, Hypothyreose, Rhabdomyolyse. HFK nicht bekannt: toxische Hepatitis, AM-entzugssyndrom des Neugeborenen. **Verschreibungspflichtig. Stand:** Mai 2018. **Zulassungsinhaber:** Gedeon Richter Plc., 1103 Budapest, Ungarn. Repräsentant in Deutschland: Recordati Pharma GmbH, 89075 Ulm.

„Theorie und Praxis“ in der Therapie der hochaktiven RRMS Real-World-Daten zu Natalizumab ergänzen die Evidenz aus Studien

Bei seiner Einführung hat Natalizumab (Tysabri®) bei Patienten mit hochaktiver schubförmig-remittierender Multipler Sklerose (RRMS) eine bis dahin ungekannte Wirksamkeit auf die klinischen und radiologischen MS-Parameter entfaltet – und ist heute mit weltweit ca. 190.800 behandelten Patienten ein bewährtes Arzneimittel.¹ Die in randomisierten-kontrollierten Studien (RCTs) an selektierten Patienten erlangte Evidenz für die rasch einsetzende und anhaltende Wirksamkeit des monoklonalen Antikörpers zeigt sich auch im Praxisalltag. Interimsanalysen des zehnjährigen Tysabri® Observational Program (TOP)² belegen u.a. eine Reduktion der jährlichen Schubrate um 92,5 %. Wie die Real-World-Daten zur Natalizumab-Therapie die klinische Studienlage ergänzen, wurde auf einer Pressekonferenz in München erläutert.

Die der Zulassung vorausgehenden, als RCT konzipierten Phase-III-Studien werden unter streng definierten Bedingungen durchgeführt. Dabei dienen möglichst homogene Patientenkollektive, strikte Behandlungsvorgaben und Kontrolle auf systematische Fehler dazu, Wirkung und unerwünschte Ereignisse einer Therapie mit hoher Zuverlässigkeit zu bewerten (Abb. 1).^{3,4} Damit liefern RCTs auf wissenschaftlicher Basis wertvolle Erkenntnisse zur Nutzen-Risiko-Bewertung eines Medikamentes. „In unseren Wartezimmern sitzt allerdings kein homogenes MS-Patientenkollektiv“, schilderte Prof. Dr. Ralf Gold, Bochum. Der MS-Patient in der neurologischen Praxis ist bspw. oft älter und weist häufig eine längere Erkrankungsdauer so-

wie deutlich ausgeprägtere körperliche Funktionsbeeinträchtigungen auf als die RCT-Teilnehmer.⁵

Statistische Aufbereitung der Versorgungsdaten

Für Arzt und Betroffene besonders relevant ist der längerfristige Nutzen eines Arzneimittels in der täglichen Praxis mit ihren individuellen Therapieentscheidungen. Um die Vergleichbarkeit der z.B. in Beobachtungsstudien und Behandlungsregistern beobachteten Therapieeffekte in diesen (meist größeren) gemischten Patientenkollektiven herzustellen, sind statistische Verfahren unverzichtbar.

Mit Hilfe z.B. des Propensity Score Matchings (PSM) sowie rigoroser Sensitivitätsanalysen können die Therapieeff-

ekte in den untersuchten Patientenkollektiven angeglichen und Therapieeffekte zuverlässig eingeschätzt werden. Die so aus dem Versorgungsalltag gewonnenen Ergebnisse erreichen zwar nicht den Evidenzgrad der RCTs, so Gold, beschreiben aber sehr gut den Nutzen eines Arzneimittels in der klinischen Routine. Auch für den anti- α 4-Integrin-Antikörper Natalizumab werden die RCT-Daten durch Anwendungsdaten ergänzt – und bestätigt.

AFFIRM-Daten zu Natalizumab

In der zulassungrelevanten Phase-III-Studie AFFIRM⁶ führte die Infusion von Natalizumab alle vier Wochen nach einem Jahr zu einer relativen Verringerung der jährlichen Schubrate (ARR) gegenüber der Placebo-Gruppe von 68 % ($p < 0,001$), berichtete Prof. Dr. Dr. Sven Meuth, Münster. Natalizumab verringerte außerdem das relative Risiko einer Behinderungsprogression vs. Placebo über zwei Jahre um 42 % ($p < 0,001$). In der Bildgebung fanden sich u.a. weniger neue bzw. vergrößerte T2- bzw. Gadolinium-anreichernde T1-Läsionen (-83 % bzw. -92 %).

Spürbar bessere Lebensqualität

Unter der Therapie mit Natalizumab kam es in klinischen Studien aber nicht nur zu deutlichen Verbesserungen der MS-Kernparameter, es liegt auch eine umfangreiche Datenlage zur Verbesserung patientenberichteter Outcome-Parameter (Patient reported outcomes, PRO) vor.

So verlangsamte sich unter Natalizumab die Akkumulation kognitiver Beeinträchtigungen, und die Fatigue wurde gelindert.⁷⁻¹⁰ Darüber hinaus konnten motorische Funktionen wie Gehgeschwindigkeit und Hand-Arm-Funktion sowie Blasensymptome und die gestörte Sehfunktion signifikant verbessert werden.¹¹⁻¹⁶

Neben dem spürbaren Rückgang der MS-bedingten Beschwerden zeigte sich unter der Natalizu-

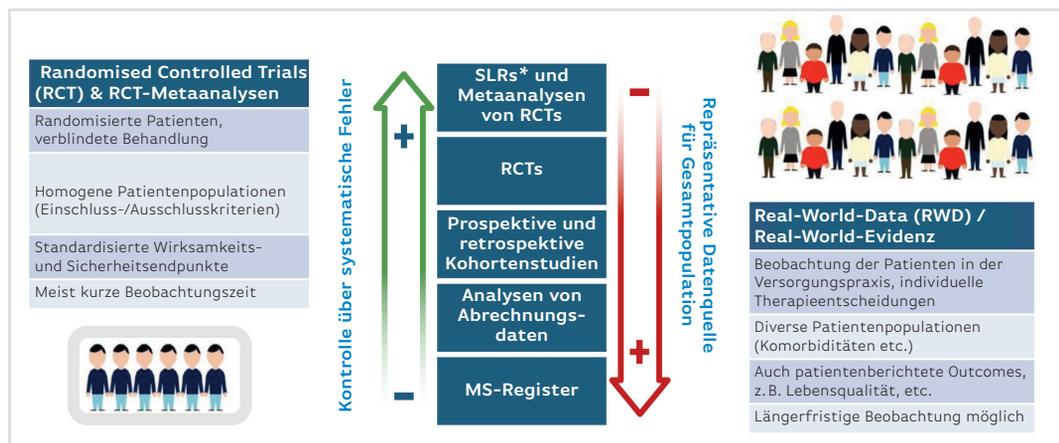


Abb. 1: Statistisch aufgearbeitete Daten aus der Versorgungspraxis (RWD) können klinische Daten aus RCTs um wichtige Informationen zum Nutzen einer Therapie unter Alltagsbedingungen ergänzen. Mod. nach [3] [4]; *Systematische Literaturrecherchen

mab-Therapie auch ein Anstieg der physischen und mentalen Lebensqualität nach dem Fragebogen Short Form 12 bzw. 36 (SF-12 bzw. -36).^{7,17}

Praxisalltag in TOP bestätigt die Studienlage

Aktuelle Resultate aus dem Tysabri® Observational Program (TOP), einer laufenden, internationalen, offenen und prospektiven Zehn-Jahres-Beobachtungsstudie, untermauern die Wirksamkeit und Sicherheit der Natalizumab-Therapie unter Alltagsbedingungen.² Die Zwischenauswertung der Daten (bis 1. Nov. 2017) umfasste 6.148 Patienten mit median 38 Natalizumab-Infusionen. Über median 62 Monate kam es zu einer signifikanten Verringerung der jährlichen Schubrate (ARR) um 92,5% im Vergleich zum Jahr vor Therapiebeginn (Abb. 2).² In den Jahren 3-10 betrug die ARR stets <0,20. Dabei wurde bei Patienten mit den niedrigsten EDSS-Ausgangswerten (≤1,5) und bei therapienaiven Patienten die stärkste ARR-Reduktion (>94%) beobachtet.² „Das sind für den Patienten wichtige Daten“, betonte Meuth in München. Zudem sank die Wahrscheinlichkeit von Schüben, die zu einem Krankenhausaufenthalt führten, im Vergleich zum Jahr vor Therapiebeginn um 91% und die von Schüben, die eine Kortison-Stoßtherapie erforderten, um 89%.¹⁸

Die kumulative Wahrscheinlichkeit einer Verbesserung der Behinderung nach EDSS betrug 33,1%, die einer EDSS-Verschlechterung nur 27,8%.² „Diese Langzeitdaten aus der Praxis zeigen deutlich die Verbesserung der Beschwerden unter Natalizumab auch unter Alltagsbedingungen“, sagte Meuth.

Natalizumab bei JCV-negativen Patienten

Das Risiko einer Progressiven Multifokalen Leukenzephalopathie (PML) durch Reaktivierung des John-Cunningham-Virus (JCV) ist stark abhängig vom Antikörper-Titer im anti-JCV-Antikörpertest. In der randomisierten Phase-III-Studie ASCEND wurde belegt, dass die mittleren anti-JCV-Antikörper-Indexwerte über zwei Jahre in der Placebo- und der Natalizumab-Gruppe stabil blieben.¹⁹

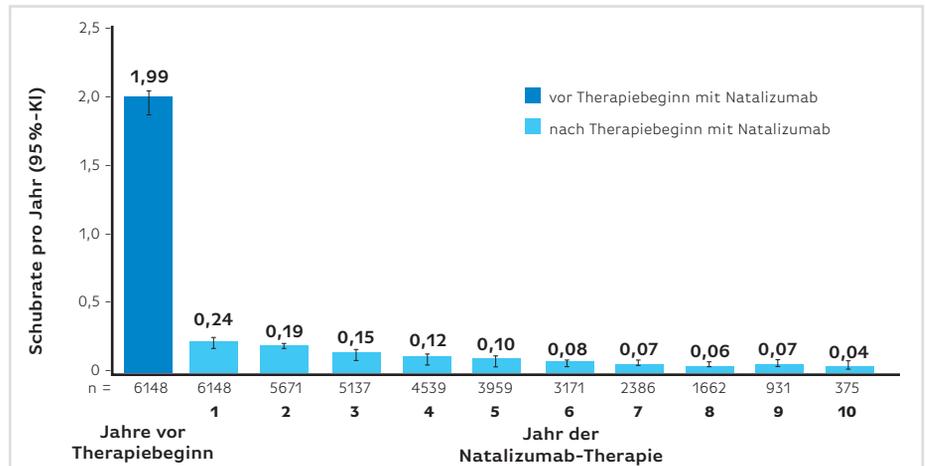


Abb. 2: Langzeitdaten aus der Real World aus dem Tysabri® Observational Program (TOP): Im Vergleich zum Jahr vor Therapiebeginn ergab sich unter der Infusion von Natalizumab alle vier Wochen eine signifikante Reduktion der jährlichen Schubrate (ARR) um 92,5%. Die ARR blieb im weiteren Verlauf über die gesamten zehn Jahre anhaltend niedrig. Mod. nach [2]

Biogen entwickelte auf Basis der zusammengefassten Kohorte von 21.696 Patienten, die an den klinischen Studien STRATIFY-2, TOP, TYGRIS und STRATA teilgenommen hatten, einen Algorithmus zur Vorhersage des individuellen PML-Risikos. Dieses ist bei negativem anti-JCV-Antikörper-Status mit 0,07 pro 1.000 behandelten Patienten „extrem niedrig“, so Meuth.²⁰ Bei JCV-negativen Patienten sind für ein leitliniengerechtes Monitoring ein anti-JCV-Antikörpertest alle sechs Monate sowie ein kraniales MRT einmal im Jahr ausreichend.²¹ „Vor allem bei Patienten mit negativem Antikörperstatus“, betonte der Neurologe in München, „ist Natalizumab eine effektive und in den Praxisalltag gut integrierbare Therapie“.

Fazit: Anhaltende Krankheitskontrolle auch in der Real World

Praxisrelevante Langzeitdaten bestätigen die schnell einsetzende und anhaltende Krankheitskontrolle unter Natalizumab. Die Real-World-Daten aus TOP belegen über zehn Jahre u.a. eine signifikante Reduktion der ARR – unabhängig von der Krankheitsaktivität zu Studienbeginn oder der Anzahl der Vortherapien sowie eine Stabilisierung des EDSS. Zudem existieren aussagekräftige Daten zur spürbaren Verbesserung patientenberichteter Parameter wie Kognition

und Fatigue unter dem anti-α4-Integrin-Antikörper. Für den Behandlungsalltag hervorzuheben ist, dass Natalizumab weiterhin ein insgesamt positives Sicherheitsprofil aufweist und einen fest etablierten Stellenwert im Rahmen der zeitgemäßen MS-Therapie innehat.

Literatur

1. Biogen, data on file; 2. Kappos L et al., P908,ECTRIMS 2018, Berlin; 3. Sherman RE et al., N Engl J Med 2016; 375(23): 2293-7; 4. Kalincik T et al., Mult Scler 2016; 22: 1642-8; 5. Pellegrini F et al., P351,ECTRIMS/ACTRIMS 2017, Paris; 6. Polman CH et al., N Engl J Med 2006; 354: 899-910; 7. Svenningsson A et al., PLoS One 2013; 8: e58643; 8. Wilken J et al., Int J MS Care 2013; 15: 120-8; 9. Stephenson J et al., Health Qual Life Outcomes 2012; 10: 155; 10. Morrow SA et al., Mult Scler 2010; 16: 1385-92; 11. Cadavid D, PLoS ONE 2013; 8: e53297; 12. Belachew S et al., Eur J Neurol 2011; 18: 240-5; 13. Munschauer F et al., P434,ECTRIMS, 2009, Düsseldorf; 14. Belachew S et al., P1.120,ECTRIMS 2013, Kopenhagen; 15. Balcer LJ et al., Neurology 2007; 68: 1299-1304; 16. Khatri P et al., P1.040,ECTRIMS 2011, Amsterdam; 17. Rudick RA et al., Ann Neurol 2007; 62: 335-46; 18. Trojano M et al., P597 ECTRIMS 2018, Berlin; 19. Mason L et al., P924,ECTRIMS 2018, Berlin; 20. Ho PR et al., Lancet Neurol 2017; 16(11): 925-33; 21. Arzt-Information und Management-Leitlinien für Multiple-Sklerose-Patienten, die Tysabri® erhalten, Version 17, genehmigt vom Paul-Ehrlich-Institut: 21. Juli 2017.

Impressum

Herausgeber: GFI. Corporate Media
 V. i. S. d. P.: Dr. med. Christian Bruer
 Redaktion: GFI. Gesellschaft für medizinische Information mbH, München
 Berichterstattung: Jörg Lellwitz
 Quelle u.a.: Fachpressekonferenz „MS-Therapie: Von der Theorie in die Praxis – Was können wir aus Real-World-Daten lernen?“ 26.2.2019 in München
 Druck: Vogel Druck, Högberg, © 2019 GFI

Mit freundlicher Unterstützung der Biogen GmbH, Ismaning

Orales Teriflunomid bei RRMS-Patienten

Konsistente Daten auch in der Real World

Bei der Wahl der geeigneten Therapie für den einzelnen MS-Patienten geht es nur nicht nur um die Daten der zulassungsrelevanten Studien, sondern auch um die Erfahrung aus dem Behandlungsalltag. Für Teriflunomid bestätigen die Real-World-Daten die Wirksamkeit und Sicherheit des oralen Immunmodulators in neurologischen Facharztpraxen und Kliniken. Dies erläuterten Neurologen auf einer Pressekonferenz von Sanofi Genzyme.

„Nur im experimentellen Setting können die Wirksamkeit und Sicherheit einer Behandlung anhand vorselektierter Patientengruppen im doppelblinden Placebo-Vergleich herausgefiltert werden“, führte Prof. Luisa Klotz, Münster, zu randomisierten, kontrollierten Studien (RCT) aus. Real-World-Datenerhebungen leisten aber einen wichtigen Beitrag, Therapieentscheidungen im Praxisalltag zu unterstützen. Zu Teriflunomid „haben sich die Daten der klinischen Studien sehr schön bestätigt“.

Für das Medikament liegen aus den Zulassungsstudien TEMSO und TOWER konsistente Daten zur signifikanten Reduktion der jährlichen Schubrate und der Behinderungsprogression vs. Placebo vor. Dies entspricht der Real World, so Dr. Stefan Ries, Erbach: In einer industrieunabhängigen Beobachtungsstudie in Italien (n=468) erreichte unter einer oralen Therapie mit Teriflunomid und Dimethylfumarat (DMF) ein vergleichbarer Anteil von Patienten den Status No evidence of disease activity (NEDA). Auch „als Kliniker sehen wir keine signifikanten Unterschiede“, bekräftigte Ries. Dabei war die Nebenwirkungsrate von Teriflunomid mit 12,0% vs. 26,5% nicht einmal halb so hoch wie die von DMF. Dies

ist äußerst praxisrelevant, da mangelnde Verträglichkeit häufig zu einem Therapiewechsel führt, so Ries. Unter Teriflunomid „sehen wir praktisch keine nebenwirkungsbedingten Behandlungsabbrüche“.

Diese Real-World-Evidenz bestätigte auch Dr. Thorsten Rosenkranz aus seiner Praxis. Der in Hamburg niedergelassene Neurologe präsentierte u.a. eine aktuelle Auswertung der TAURUS-MS-I-Studie, in der 1.128 RRMS-Patienten auf Teriflunomid eingestellt wurden. Über die 24 Monate ergaben sich neben einer signifikant reduzierten Schubrate stabile Werte der Fatigue Severity Scale (FSS) und eine höhere Patientenzufriedenheit (nach dem Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication, TSQM). „Das Wirksamkeits- und Sicherheitsprofil von Teriflunomid aus den Zulassungsstudien findet sich auch im klinischen Alltag wieder“, sagte Rosenkranz in Köln. Dabei kann „die gesteigerte Patientenzufriedenheit ein Resultat der einfachen Anwendung und der guten Verträglichkeit bei anhaltender Wirksamkeit sein“.

JL
PRESEKONFERENZ „Konsistente Daten auch im Alltag – die MS-Therapie mit Teriflunomid“, Köln, 7. März 2019. Veranstalter: Sanofi-Aventis
 Teriflunomid: Aubagio®
 Mehr Infos: www.neuro-depesche.de/190665

Impressum

Herausgeber:
 GFI. Gesellschaft für medizinische Information mbH
Anschrift des Verlages:
 Paul-Wassermann-Straße 15, 81829 München
 Telefon: 089/43 66 30 - 0
 Telefax: 089/43 66 30 - 210
 E-Mail: info@gfi-online.de
 Internet: www.neuro-depesche.de
Geschäftsführung:
 Dr. med. Christian Bruer
Redaktion:
 Chefredakteur: Jörg Lellwitz (Arzt) (verantw.)
 Chefin vom Dienst: Gabriela Schwarz
 Erwin Hellinger
Anzeigenleitung:
 Klaus Bombös, Tel.: 0177/7 31 12 54
 E-Mail: bomboes@gfi-online.de
 Heike Zeiler, Tel.: 089/43 66 30 - 203
 E-Mail: zeiler@gfi-online.de
Anzeigenverwaltung:
 Alfred Neudert, Tel.: 089/43 66 30 - 293
 E-Mail: neudert@gfi-online.de
Anzeigenpreisliste: 2019 vom 1. Okt. 2018
Erscheinungsweise: 8 Ausgaben im Jahr
Grafik und Satz: vm-grafik, München
Druckerei: Vogel Druck und Medienservice GmbH & Co. KG, 97204 Höchberg
Bezugsbedingungen: 8 Ausgaben p.a.; € 69,- zzgl. € 12,20 Inlandsporto (Ausland € 21,80)
 ISSN: 1435-5515

Die Zeitschrift und ihre Bestandteile sind urheberrechtlich geschützt. Jede Verwendung durch Dritte bedarf der Zustimmung des Herausgebers. Mit der Annahme eines Textes und seiner Veröffentlichung in dieser Zeitschrift geht das ausschließliche, unbeschränkte Nutzungsrecht auf den Herausgeber über. Es schließt die Veröffentlichung in Druckerzeugnissen sowie die Vervielfältigung und Verbreitung jeder (auch elektronischer) Art ein. Der Herausgeber kann diese Rechte auf Dritte übertragen. Die Verwendung oder Nichtverwendung von Gebrauchsnamen, Handelsnamen, Warenzeichen etc. berechtigt in keinem Fall zu der Annahme, dass solche Namen als frei betrachtet und damit von jedermann benutzt werden können. Als Sonderveröffentlichung oder mit Namen oder Kürzel des Verfassers gekennzeichnete Beiträge geben nicht in jedem Fall die Meinung der Redaktion wieder. Für unverlangt eingesandte Manuskripte wird keine Gewähr übernommen. Angaben zu Therapien und insb. Dosierungen sind anhand wissenschaftlicher Informationen oder der Fachinformation auf ihre Richtigkeit zu überprüfen. Der Verlag übernimmt für diese Angaben keine Gewähr. Die Rechte für die Nutzung von Artikeln für elektronische Pressespiegel oder Online-Presseschauen erhalten Sie über die PMG Presse-Monitor GmbH (Tel. 030/28 49 30 oder www.presse-monitor.de).

Verleger: Hans Spude
 © GFI. Der Medizin-Verlag, 2019



71. ANNUAL MEETING DER AAN IN PHILADELPHIA

MS erneut ein wichtiger Schwerpunkt

Beim diesjährigen Kongress der American Academy of Neurology (AAN), der vom 4.-10. Mai 2019 in Philadelphia/USA stattfinden wird, stellt die MS erneut einen wichtigen Fokus dar. Hier werden u.a. Daten zur Behandlung der progredienten Verläufe mit neuen Substanzen und der pädiatrischen MS erwartet. Daneben werden aktualisierte Langzeitdaten und Real-World-Erfahrungen zu den etablierten immunmodulatorischen MS-Medikamenten präsentiert werden. Die Neuro-Depesche ist wie immer am Ort des Geschehens und wird für Sie berichten ...

Migräne

ist mehr als
Kopfschmerz

Heftige Kopfschmerz-Attacken

- + Übelkeit
- + Erbrechen
- + Licht- und Lärmempfindlichkeit

Sind Migränepatienten bestmöglich versorgt?

7-Tesla-MRT-Aufnahmen



Okkulte Hirnschäden auch bei NMOSD?

MS-Patienten zeigen schon in frühen Stadien deutliche Hirngewebschädigungen. Ob dies auch auf Patienten mit einer Neuromyelitis optica spectrum disorder (NMOSD) zutrifft, wurde anhand von 7-Tesla-MRT-Aufnahmen im direkten Vergleich untersucht.

Rekrutiert wurden sieben MS-Patienten (durchschnittliches Alter 30,2 Jahre; Krankheitsdauer 3,6 Jahre; medianer EDSS-Score 1,5; vier Frauen) sowie elf Anti-Aquaporin-4 (AQP4)-Antikörper-seropositive NMOSD-Patienten (durchschnittliches Alter 43,7 Jahre; Krankheitsdauer 9,3 Jahre; medianer EDSS-Score 3,5; elf Frauen). Zehn Gesunde dienten der Kontrolle. Halbautomatisch markiert wurden die läsionsfreien(!) periependymalen Regionen um die lateralen, den 3. und 4. Ventrikel sowie den Aquädukt. Als Maß für eine diffuse (auf strukturellen und ödematösen Veränderungen beruhende) Gewebsschädigung in den drei Gruppen wurden lokale Verlängerungen der T1-Relaxationszeiten verglichen.

MS- und NMOSD-Patienten wiesen mit 143 bzw. 154 eine ähnliche Zahl an Läsionen auf. In den läsionsfreien Regions of interest (ROI) fielen die T1-Relaxationszeiten bei den MS-Patienten gegenüber den gesunden Probanden wie erwartet deutlich länger aus (lat. Ventrikel: $p=0,043$; 3. Ventrikel: $p=0,027$; 4. Ventrikel: $p=0,013$; Aquädukt: $p=0,043$). Im Gegensatz dazu ließen sich in den T1-Relaxationszeiten zwischen der NMOSD- und der Kontrollgruppe Gesunder keine signifikanten Unterschiede feststellen (alle Vergleiche $p > 0,05$) (s. Abb.) Der Vergleich der beiden Patientengruppen ging in die gleiche Richtung: In der MS-Gruppe ergaben sich gegenüber der NMOSD-Gruppe in allen ROIs signifikant oder tendenziell längere T1-Relaxationszeiten (lat. Ventrikel: $p=0,056$; 3. Ventrikel: $p=0,173$; 4. Ventrikel: $p=0,016$; Aquädukt: $p=0,048$). JL

Pasquier B et al.: Quantitative 7T MRI does not detect occult brain damage in neuromyelitis optica. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 2019; 6(3): e541 [Epub 7. März; doi: 10.1212/NXI.0000000000000541]

Mehr Infos: www.neuro-depesche.de/190606

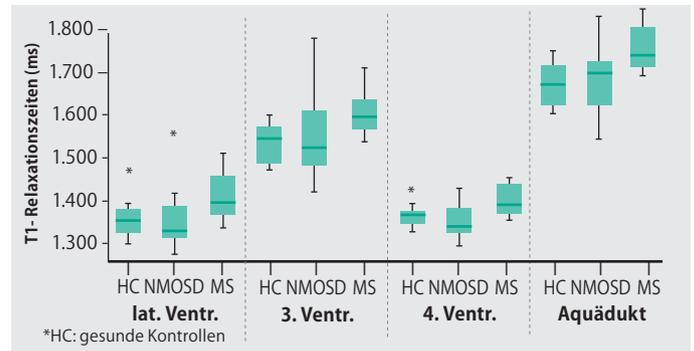
Frage 6: In welcher ROI zeigten NMOSD-Patienten deutlich verlängerte T1- Relaxationszeiten?

- A laterale Ventrikel
- B dritter Ventrikel
- C vierter Ventrikel
- D Aquädukt
- E in keiner ROI

Bitte vermerken Sie Ihre Antworten auf Seite 27 im Heft oder unter www.neuro-depesche.de/cme.

KOMMENTAR

Dass im Gegensatz zu den MS-Patienten in den (AQP4-reichen) periependymalen Regionen der NMOSD-Patienten keine maßgeblichen T1-Veränderungen vorlagen, unterstützt die Hypothese einer eher fokalen als diffusen Hirnpathologie bei der NMOSD. Frühere MR-Spektroskopie-Studien hatten bei diesen Patienten ebenfalls kaum pathologische Veränderungen der Normal appearing white matter (NAWM) ergeben.



Die T1-Relaxationszeiten unterschieden sich zwischen NMOSD- und MS-Patienten deutlich, waren aber zwischen NMOSD und HC ähnlich.

RRMS-Patienten mit leichter Behinderung

Das belastet die pflegenden Partner

Die Partner von MS-Patienten werden bei zunehmender Behinderung oft zu pflegenden Betreuern. Dies wirkt sich oft negativ auf ihre körperliche und geistige Gesundheit aus. Jetzt wurde eine Studie zu MS-Patienten mit erst leichtem Behinderungsgrad durchgeführt. Welche Faktoren erhöhten die Pflegebelastung?

Die Lebenspartner von 173 Patienten mit schubförmiger MS (79% Frauen; medianer EDSS 2,0; 90% noch berufstätig) machten Angaben zu deren neuropsychiatrischen Problemen und kognitiven Funktionen (Multiple Sclerosis Neuropsychological Screening Questionnaire, MSNQ; Neuropsychiatrisches Interview, NPI). Ihre eigene Belastung wurde mit dem Modified Caregiver Strain Index (MCSI) bewertet. Die drei häufigsten neuropsychiatrischen Symptome waren Reizbarkeit/Launenhaftigkeit (38%), Depression (28%) und Appetitstörungen (22%).

Im MCSI lag die mediane Pflegebelastung bei 4,0. Am stärksten belastend waren Agitation/Aggression, Enthemmung, Depression und Angst der Patienten. Eine überdurchschnittliche Belastung (≥ 7 Punkte im MCSI) erfuhr fast ein Viertel (24%) der Lebenspartner. Die multivariate Regressionsanalyse ergab dafür folgende maßgebliche ($R^2: 0,49$) Faktoren: Neben höherem Alter der MS-Patienten ($\beta: 0,16, p=0,04$) und stärkerer Behinderung nach EDSS ($\beta: 0,17, p=0,04$) waren dies vor allem vom Partner berichtete Probleme im MSNQ ($\beta: 0,33, p=0,001$) und im NPI ($\beta: 0,32, p=0,001$). Ohne wesentlichen Einfluss waren andere Faktoren, u. a. die Fatigue. JL

van der Hiele K et al.: Caregiver strain among life partners of persons with mild disability due to ... *Mult Scler Relat Disord* 2019; 31: 5-11

Mehr Infos: www.neuro-depesche.de/190607

Frage 7: Für die Belastung in der Regressionsanalyse maßgeblich waren nicht(!):

- A Fatigue
- B Lebensalter der Patienten
- C Behinderung nach EDSS
- D Probleme nach MSNQ
- E Probleme nach NPI

Bitte vermerken Sie Ihre Antworten auf Seite 27 im Heft oder unter www.neuro-depesche.de/cme.

MS-Therapie mit Glatirameracetat (Copaxone®) vereinfacht

Mehr Flexibilität und Unabhängigkeit durch innovativen Fertigpen

Das immunmodulierende Basistherapeutikum Glatirameracetat (GA, Copaxone®) wird seit mehr als 20 Jahren erfolgreich zur Behandlung der schubförmig-remitierenden Multiplen Sklerose (RRMS) eingesetzt – und seit 2017 ist eine Schwangerschaft für die Behandlung keine strikte Kontraindikation mehr.^{1,2} Wurden mit der 2015 eingeführten neuen Dosierung von dreimal wöchentlich 40 mg GA gegenüber der einmal täglichen Injektion von 20 mg GA schon deutliche Anwendungsvorteile erzielt,³ wird die Selbstinjektion für den Patienten nun mit dem neuen Fertigpen (COPAXONE PEN® mit 40 mg/ml GA) weiter vereinfacht.⁴ Dies könnte sich noch einmal positiv auf die Adhärenz der MS-Patienten auswirken.

Sicherheit und Verträglichkeit von GA (20 mg/d) sind über 20 Jahre dokumentiert.⁵ 3x wöchentl. 40 mg GA weist ein ähnliches Wirksamkeits- und Sicherheitsprofil auf wie 1x tägl. 20 mg GA.⁶ Im Vergleich der beiden Dosierungen in der Phase-IV-Studie CONFIDENCE (n = 861) fielen unter GA 40 mg nicht nur die Zufriedenheit mit der Medikation (nach Medication Satisfaction Questionnaire, MSQ) und die Behandlungszufriedenheit (nach Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication, TSQM-9) vorteilhafter aus als unter GA 20 mg, auch die Adhärenz nach dem Multiple Sclerosis Treatment Adherence Questionnaire (MS-TAQ) war signifikant höher (p = 0,002).⁷ In der randomisierten, offenen Phase-IIIb-Studie GLACIER nahmen nach Umstellung der Patienten von 1x tägl. 20 mg GA auf 3x wöchentl. 40 mg GA nicht nur die injektionsbedingten lokalen Nebenwirkungen hoch signifikant um 50 % ab (p = 0,0006), auch die Lebensqualität und die Patientenzufriedenheit stiegen an.³

Ziel ist die Adhärenz-Verbesserung

Die immer noch überaus häufige Nicht-Adhärenz mit der MS-Therapie⁸ steigert das Risiko für neue Schübe und die langfristige Behinderungszunahme.⁹ Wie das Global Adherence Project (GAP) zeigt waren neben dem Vergessen der Injektion (50,2%), andere injektionsassoziierte Gründe Ursache für die Nicht-Adhärenz, darunter „Injektionsmüdigkeit“ (20,4%) und

„mangelnder Anwendungskomfort/Dosierungsprobleme“ (9,5%).¹⁰

Einfachheit, Sicherheit und Zuverlässigkeit bei der Injektion

Eine Querschnittsuntersuchung mit 252 niedergelassenen Neurologen, 203 MS-Betreuern und 3.006 mit einem subkutan zu injizierenden Basistherapeutikum behandelten MS-Patienten ergab, dass die kontinuierliche Anwendung eines Injektors mit einem Anteil adhärenter Patienten von fast 80 % einherging (vs. etwa 71 % unter Patienten ohne Injektor).¹¹ Dabei wurden als die wichtigsten Eigenschaften eines „Wunsch-Injektors“ Einfachheit, Sicherheit und Zuverlässigkeit genannt. Die Entwicklung innovativer Injektoren kann, so die Autoren, die Anwendbarkeit, Zuverlässigkeit und Benutzerfreundlichkeit optimieren. Sie könnte dazu beitragen, „die Zufriedenheit der Patienten mit der medikamentösen MS-Therapie und damit die Adhärenz sowie mittelfristig auch den Therapieerfolg zu steigern.“¹¹

Schnell, einfach und flexibel

Um die Benutzerfreundlichkeit von GA 40 mg zu optimieren, wurde jetzt der COPAXONE PEN® 40 mg entwickelt (siehe Abb unten).⁴ Die Eigenschaften des innovativen

Der neue COPAXONE PEN® ...

... ist mit einer Einzeldosis GA 40 mg (1 ml) vorbefüllt.⁴ Unter Berücksichtigung der Wünsche von Patienten, MS-Nurses und Neurologen entwickelt, bietet der Fertigpen folgende Features zur einfachen Anwendung:

- Sofort und diskret einsetzbar
- Sichere Handhabung durch die stets verdeckte Nadel
- Kein Auslöseknopf – Injektion einfach durch Aufsetzen auf die Haut
- Ein Klick signalisiert Anfang und Ende der erfolgreichen Injektion
- Verfärbung des Displays zeigt zusätzlich den Abschluss der Injektion
- Problemlose Entsorgung (Hausmüll)

Der Fertigpen in der 40 mg-Dosis GA ist unter der PZN 13694949 (12 x 1 ml) und 13694955 (36 x 1 ml) ab sofort verfügbar.

vativen Autoinjektors, der die wichtigen Anforderungen an ein modernes Injektionssystem erfüllt, zeigt der Textkasten.

Mit dem Fertigpen soll die Therapiezufriedenheit und damit die Adhärenz der MS-Patienten noch einmal erhöht werden. Da im GAP adhärentere Patienten u. a. eine bessere Lebensqualität (p < 0,05) und weniger neuropsychologische Probleme (p < 0,001) aufwiesen als die nicht-adhärenteren Teilnehmer,¹⁰ könnten sich auch relevante Vorteile einstellen, wenn der COPAXONE PEN® 40 mg die Adhärenz der Patienten erhöht.

Literatur

1. Fachinformation Copaxone® 20 mg/ml (Stand: Juli 2018); 2. Fachinformation Copaxone® 40 mg/ml (Stand: Juli 2018); 3. Wolinsky JS et al., *Mult Scler Relat Disord* 2015; 4: 370-6; 4. Fachinformation Copaxone Pen® 40 mg, Stand: Feb. 2019; 5. Ford C et al., *Poster P577,ECTRIMS 2013*; 6. Khan O et al., *Ann Neurol* 2013; 73(6): 705-13; 7. Veneziano V et al., *Poster P1210,ECTRIMS-ACRIMS 2017*; 8. Steinberg S et al., *Clin Drug Investig* 2010; 30: 89-100; 9. Al-Sabbagh A et al., *J Neurol* 2008; 255(Suppl 2): S79; 10. Devonshire V et al., *Eur J Neurol* 2011; 18: 69-77; 11. Bayas A et al., *Nervenheilkunde* 2010; 1/2: 57-64

Impressum

Herausgeber: GFI. Corporate Media
V. i. S. d. P.: Dr. med. Christian Bruer
Redaktion: GFI. Gesellschaft für medizinische Information mbH, München
Berichterstattung: Jörg Lellwitz
Druck: Vogel Druck, Höchberg, © 2019 GFI

Mit freundlicher Unterstützung der Teva GmbH, Ulm



Abb. 1: Der benutzerfreundliche COPAXONE PEN® 40 mg [4] zur Einmal-Injektion ist ab sofort verfügbar.



PACAP und PAC1-Rezeptor bei Migräne?

Neben dem Calcitonin-Gen-related Peptide (CGRP) könnte das Pituitary [Hypophysen] adenylate cyclase-activating Peptide (PACAP) in der Pathophysiologie der Migräne eine wichtige Rolle spielen: Die repetitive Elektrostimulation der Dura mater führte im Tiermodell der Migräne-Chronifizierung u.a. zu einer erhöhten Freisetzung von CGRP und PACAP sowie zur vermehrten Expression des PACAP-bevorzugenden Typ 1 (PAC1)-Rezeptors – sowohl im Trigeminusganglion als auch im trigeminalen Nucleus caudalis (je $p < 0,05$). Zugleich wurde die Entwicklung einer Allodynie, ermittelt anhand der mechanischen Reizschwelle im Gesicht der Tiere, deutlich verringert. PACAP und PAC1-Rezeptor könnten im trigeminovaskulären System ein neues therapeutisches Target sein.

Zhang Q et al.: *Dynamic changes in CGRP, PACAP, and PACAP receptors in the trigeminovascular system of a novel repetitive electrical stimulation rat model: Relevant to migraine. Mol Pain* 2019; [Epub 14. Jan.; doi: 10.1177/1744806918820452]

SHT: TRPC6-Hemmer bessert Endothelfunktion

Leichte Schädel-Hirn-Traumata (SHT) können u.a. zu Neuroinflammation, vermindertem zerebralen Blutfluss und erhöhter vaskulärer Permeabilität führen. Für die Induktion einer systemischen endothelialen Dysfunktion als Grundlage einiger dieser Veränderungen könnte die Aktivierung der Transient receptor potential canonical (TRPC)-Kanäle vom Typ 6 kritisch sein: Im Mausmodell bewirkte jetzt die siebentägige Gabe des TRPC6-Kanal-Inhibitors Larixylacetat – anders als die TRPC1-Hemmung – eine verbesserte Endothelfunktion der Bauchorta. Somit könnte die medikamentöse TRPC6-Hemmung bei SHT-Patienten eventuell eine therapeutische Strategie darstellen.

Chen X et al.: *The TRPC6 inhibitor, larixyl acetate, is effective in protecting against traumatic brain injury-induced systemic endothelial dysfunction. J Neuroinflammation* 2019; 16(1): 21 [Epub 31. Jan.; doi: 10.1186/s12974-019-1407-6]

Gold-Nanocluster gegen Parkinson

So genannte Gold-Nanocluster (AuNC) haben sich in verschiedenen Modellen des Morbus Parkinson als effektiv erwiesen. U.a. konnten AuNC die Fibrillenbildung von α -Synuclein in-vitro verhindern, den Verlust dopaminerger Neuronen in der S. nigra umkehren und die motorische Parkinson-Symptomatik von Mäusen verringern.

Gao G et al.: *Gold nanoclusters for Parkinson's disease treatment. Biomaterials* 2019; 194: 36-46

SNAC-K: Erhöhte Demenzgefahr bei Vorhofflimmern

Antikoagulanzen verlangsamen den kognitiven Abbau

In Schweden wurden mögliche Zusammenhänge zwischen einem Vorhofflimmern (VHF) und späteren kognitiven Verschlechterungen sowie Demenzerkrankungen untersucht. Dabei wurde auch der Einfluss verschiedener gerinnungshemmender Medikamente geprüft. Hier zeigten Antikoagulanzen und Thrombozytenaggregationshemmer unterschiedliche Effekte. Erstere konnten die kognitive Verschlechterung deutlich bremsen.

Die Kohorte der bevölkerungsbasierten schwedischen National Study on Aging and Care in Kungsholmen (SNAC-K) umfasste 2.685 demenzfreie Teilnehmer (durchschnittl. 73,1 Jahre alt; 62,9% Frauen). Sie wurden zwischen 2001 und 2004 sowie zwischen 2010 und 2013 regelmäßig untersucht. Ein VHF wurde anhand von EKG-Befunden/Registerdaten erfasst. Die globale Kognition wurde mit dem Mini-Mental State Test (MMST) bewertet, eine Demenz nach DSM-IV-Kriterien diagnostiziert. Dabei wurde weiter unterschieden in vaskuläre Demenz nach NINDS-AIREN*-Kriterien und Alzheimer-Demenz nach NINCDS-ADRDA**-Kriterien.

Es wurden 243 Teilnehmer (9,1 %) mit VHF identifiziert. In der neunjährigen Nachbeobachtungszeit trat diese Herzrhythmusstörung bei weiteren 279 Personen (11,4%) neu auf. Insgesamt 399 Teilnehmer (14,9%) entwickelten eine Demenz (darunter 166 eine Alzheimer-Demenz).

Ein VHF zeigte einen signifikanten Zusammenhang mit der jährlichen MMST-Verschlechterung (β -Koeffizient: $-0,24$; $p < 0,01$). Es ging außerdem mit einer um 40% erhöhten Wahrscheinlichkeit für eine Demenz jeglicher Ursache einher (Hazard

Ratio: 1,40; 95%-KI: 1,11-1,77; $p < 0,01$). Dies beruhte vor allem auf der erhöhten Inzidenz einer vaskulären/gemischten Demenz (HR: 1,88; $p < 0,01$), während die Risikoerhöhung für eine Alzheimer-Demenz durch ein VHF (HR: 1,33, 95%-KI: 0,92-1,94) nicht signifikant ausfiel. Darüber hinaus war die VHF-Demenz-Assoziation nur bei den Frauen (HR: 1,46) und bei den APOE $\epsilon 4$ -Trägern (HR: 1,74) signifikant.

In einer Auswertung nach Art der gerinnungshemmenden Medikation zeigte sich außerdem, dass die Therapie mit Antikoagulanzen (gegenüber der Nichteinnahme) mit einem um 60% verringerten Demenzrisiko verbunden war (HR: 0,40; 95%-KI: 0,18-0,92; $p = 0,031$), nicht jedoch die Gabe von Thrombozytenaggregationshemmern, die das Demenzrisiko tendenziell sogar eher erhöhte (HR: 1,84; $p = 0,055$). JL

Ding M et al.: *Atrial fibrillation, antithrombotic treatment, ... Neurology* 2018; 91(19): e1732-e1740 [Epub 10. Okt.; doi: 10.1212/WNL.00000000000006456]
Mehr Infos: www.neuro-depesche.de/190608

Frage 8: Das Demenzrisiko wurde durch Antikoagulanzen

- A signifikant verringert
- B tendenziell verringert
- C praktisch nicht beeinflusst
- D tendenziell erhöht
- E signifikant erhöht

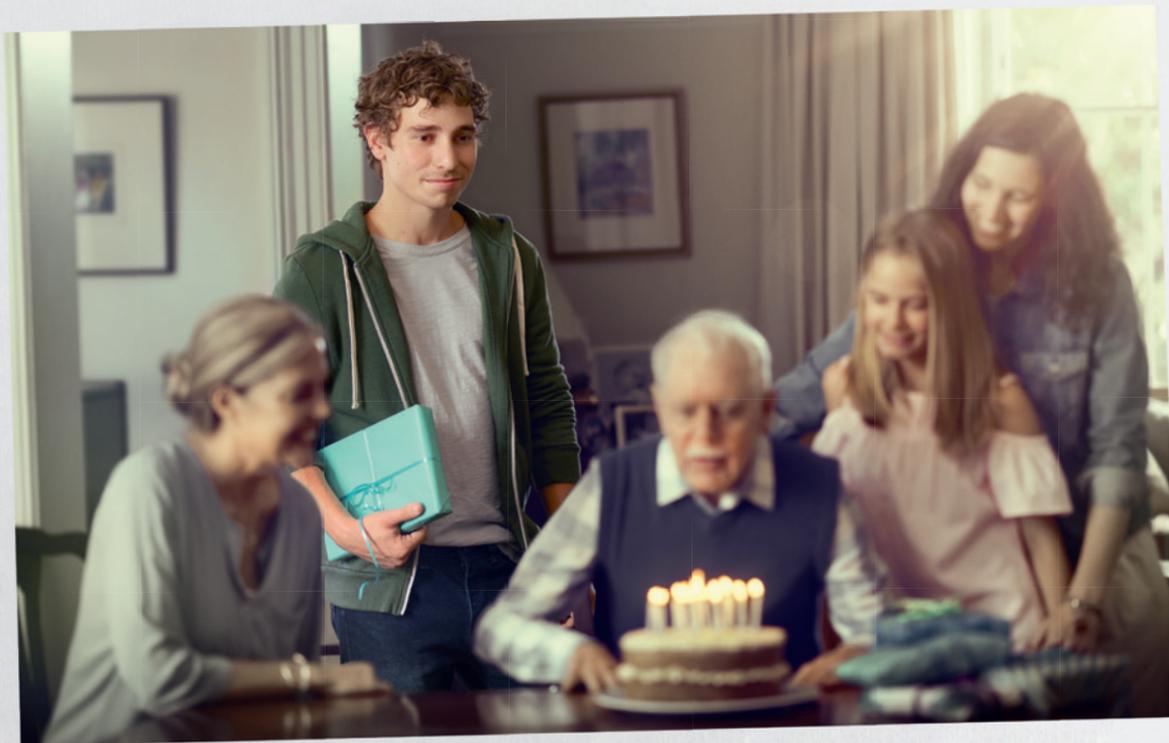
Bitte vermerken Sie Ihre Antworten auf Seite 27 im Heft oder unter www.neuro-depesche.de/cme.

KOMMENTAR

Ein VHF bei älteren Menschen ist mit einem schnelleren globalen kognitiven Abbau und einem erhöhten Demenzrisiko verbunden. Interessanterweise konnte die Gabe von Antikoagulanzen das Demenzrisiko bei VHF-Patienten deutlich reduzieren. Angesichts eines Bevölkerungs-attributierbaren Demenzrisikos von 0,46 – und ein kausaler Zusammenhang vorausgesetzt – könnte die Antikoagulanzen-Behandlung aller Personen mit einem VHF hypothetisch 54% der Demenzen verhindern. Eine wichtige Frage ist u.a., wie sich hier die neuen oralen Antikoagulanzen auswirken.

*NINDS-AIREN: National Institute of Neurological Disorders and Stroke and Association Internationale pour la Recherche et l'Enseignement en Neurosciences

** NINCDS-ADRDA: National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke and the Alzheimer's Disease and Related Disorders Association



Alexanders großer Moment – einfach nur dabei zu sein

Abilify Maintena® , einmal monatlich bei Schizophrenie:

- Reduktion von Rezidiven^{1,2(a)} und Hospitalisierungen^{3(b)}
- Wirksam bei Positiv- und Negativsymptomen^{1,2}
- Klinisch relevante Verbesserung der Lebensqualität^{4,5,6(d)}
- Verträglichkeitsprofil^{7(c)} – vergleichbar mit Abilify® oral^{1,8}

EINMAL MONATLICH



Abilify Maintena
(Aripiprazol) Suspension zur Depot-Injektion

(a) In einer 38-wöchigen, aktiv kontrollierten Nicht-Unterlegenheitsstudie zum Vergleich von Aripiprazol einmal monatlich 400 mg und oralem Aripiprazol (10 – 30 mg / Tag) war die geschätzte Rate bevorstehender Rückfälle für Abilify Maintena® vergleichbar mit der Rate für orales Aripiprazol (7,1 % vs. 7,8 %). Beide Behandlungen waren Aripiprazol-Depot 50 mg einmal monatlich überlegen (21,8 %, $p \leq 0,001$). In einer 52-wöchigen Studie konnte Abilify Maintena® die Zeit bis zum drohenden Rückfall signifikant vs. Placebo verlängern ($p < 0,0001$; HR = 5,03). (b) In einer Mirror-Image-Studie war die Gesamtrate psychiatrischer Hospitalisierungen bei 3-monatiger prospektiver Behandlung mit Aripiprazol-Depot signifikant niedriger ($p < 0,0001$) als bei 3-monatiger retrospektiver Behandlung mit standardtherapeutischen oralen Antipsychotika (6,6 % vs. 28,1 %). Mirror-Image-Studien haben verschiedene Einschränkungen, z. B. keine parallelisierte, mit einem Wirkstoff behandelte Kontrollgruppe; es ist schwierig, den Effekt der medikamentösen Behandlung von dem Studieneffekt zu unterscheiden; Einfluss von anderen unabhängigen Faktoren (beispielsweise durch das Muster für die Aufnahme der Patienten in die Studie, den Versicherungsschutz, die Verfügbarkeit von Krankenhausbetten und die Verfügbarkeit einer gemeindebezogenen Unterstützung). (c) Die am häufigsten von Patienten berichteten Nebenwirkungen ≥ 5 % in zwei doppelblind kontrollierten klinischen Studien von Abilify Maintena® waren Gewichtszunahme (9,0 %), Akathisie (7,9 %), Schlaflosigkeit (5,8 %) und Schmerzen an der Injektionsstelle (5,1 %). (d) QUALIFY: Eine 28-wöchige, randomisierte, offene, Auswerter-verblindete (hinsichtlich QLS, IAQ), direkte Vergleichsstudie von Abilify Maintena® 1 x monatlich und Paliperidonpalmitat 1 x monatlich. Nach dem Nachweis der Nicht-Unterlegenheit wurde auf Überlegenheit geprüft. Die Aussagekraft als offene Studie unterliegt bestimmten Einschränkungen. So kann die Bereitschaft, sich das Medikament applizieren zu lassen und das Wissen um die angewendete Behandlung die Aussagen beeinflussen. 1. Fleischhacker WW et al.; Br J Psychiatry 2014; 205(2): 135–144. 2. Kane JM et al.; J Clin Psychiatry 2012; 73(5): 617–624. 3. Kane JM et al.; J Med Econ 2013; 16(7): 917–925. 4. Jones PB et al.; Arch Gen Psychiatry 2006; 63(10): 1079–1087. 5. Falissard B et al.; Int J Methods Psychiatr Res 2016; 25: 101–111. 6. Naber D et al.; Schizophr Res 2015; 168(1–2): 498–504. 7. Aktuelle Fachinformation Abilify Maintena® Fertigspritze mit Pulver und Lösungsmittel. 8. Fleischhacker WW et al.; Int Clin Psychopharmacol 2013; 28: 171–176.

ABILIFY MAINTENA® 300/400 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Depot-Injektionssuspension/ABILIFY MAINTENA® 400 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Depot-Injektionssuspension in einer Fertigspritze. **Wirkstoff:** Aripiprazol. **Zusammensetzung:** Arzneilich wirksamer Bestandteil: 1 Durchstechfl. ABILIFY MAINTENA® 300/400 mg enthält 300/400 mg Aripiprazol. 1 Fertigspr. ABILIFY MAINTENA® 400 mg enthält 400 mg Aripiprazol. Nach Rekonstitution enthält 1 ml Suspension 200 mg Aripiprazol. **Sonstige Bestandteile:** Pulver: Carmellose-Natrium, Mannitol (Ph. Eur.), Natriumdihydrogenphosphat 1 H₂O, Natriumhydroxid; **Lösungsmittel:** Wasser für Injektionszwecke. **Anwendungsgebiete:** ABILIFY MAINTENA® wird für die Erhaltungstherapie von Schizophrenie bei erwachsenen Patienten, die stabil mit oral angewendetem Aripiprazol eingestellt wurden, angewendet. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen Aripiprazol oder einen der sonstigen Bestandteile. **Nebenwirkungen:** Häufig: Gewicht erhöht, Diabetes mellitus, Gewicht erniedrigt, Agitiertheit, Angst, Unruhe, Schlaflosigkeit, extrapyramidale Erkrankung, Akathisie, Tremor, Dyskinesie, Sedierung, Somnolenz, Schwindelgefühl, Kopfschmerz, Mundtrockenheit, muskuloskeletale Steifigkeit, Erektionsstörung, Schmerzen an der Injektionsstelle (Aufreten häufiger bei Injektionen in Delta- im Vergleich zu Glutealmuskel), Verhärtung an der Injektionsstelle, Ermüdung, Kreatinphosphokinase im Blut erhöht. **Gelegentlich:** Neutropenie, Anämie, Thrombocytopenie, Neutrophilenzahl erniedrigt, Leukozytenzahl erniedrigt, Überempfindlichkeit, Prolaktin im Blut erniedrigt, Hyperprolaktinämie, Hyperglykämie, Hypercholesterinämie, Hyperinsulinämie, Hyperlipidämie, Hypertriglyceridämie, Appetitstörung, Suizidgedanken, Psychose, Halluzination, Wahn, Hypersexualität, Panikreaktion, Depression, Affektlabilität, Apathie, Dysphorie, Schlafstörung, Zahnknirschen, verminderte Libido, Stimmungsänderung, Dystonie, tardive Dyskinesie, Parkinsonismus, Bewegungsstörung, psychomotorische Hyperaktivität, Syndrom der ruhelosen Beine, Negro-Zeichen, Hypertonie, Bradykinesie, Sabbern, Geschmacksstörung, Parosmie, Blickkrampf, verschwommenes Sehen, Augenschmerzen, Diplopie, ventrikuläre Extrasystolen, Bradykardie, Tachykardie, Elektrokardiogramm T-Wellen-Amplitude erniedrigt, Elektrokardiogramm Umkehrung der T-Welle, Hypertonie, Orthostasesyndrom, Blutdruck erhöht, Husten, Schluckauf, gastroösophageale Refluxkrankheit, Dyspepsie, Erbrechen, Diarrhoe, Übelkeit, Schmerzen im Oberbauch, abdominale Beschwerden, Obstipation, häufiger Stuhlgang, Hypersalivation, anomaler Leberfunktionstest, erhöhtes Leberenzym, erhöhte Alaninaminotransferase, erhöhte Gammaglutamyltransferase, erhöhtes Bilirubin im Blut, erhöhte Aspartataminotransferase, Alopecie, Akne, Rosazea, Ekzem, Hautinduration, Muskelrigidität, Muskelspasmen, Muskelzucken, Muskelspannung, Myalgie, Schmerz in einer Extremität, Arthralgie, Rückenschmerzen, eingeschränkte Gelenkbeweglichkeit, Nackenrigidität, Trismus, Nephrolithiasis, Glykosurie, Galaktorrhoe, Gynäkomastie, Brustschmerzempfindlich, vulvovaginale Trockenheit, Fieber, Asthenie, Gangstörung, Brustkorbbeschwerden, Reaktion an der Injektionsstelle (Aufreten häufiger bei Injektionen in Delta- im Vergleich zu Glutealmuskel), Erythem an der Injektionsstelle, Beschwerden an der Injektionsstelle, Beschwerden an der Injektionsstelle juckend, Durst, Trägheit, Glukose im Blut erhöht, Glukose im Blut erniedrigt, glykolisiertes Hämoglobin erhöht, Taillenumfang vergrößert, Cholesterin im Blut erniedrigt, Triglyzeride im Blut erniedrigt. **Häufigkeit nicht bekannt:** Leukopenie, allergische Reaktion (z. B. anaphylaktische Reaktion, Angioödem einschließlich geschwollener Zunge, Zungenödem, Gesichtsoedem, Pruritus oder Urtikaria), diabetisches hyperosmolares Koma, diabetische Ketoazidose, Anorexie, Hyponatriämie, vollendeter Suizid, Suizidversuch, pathologisches Spielen, Störungen der Impulskontrolle, Essattacken, zwanghaftes Kaufverhalten, Poriomanie, Nervosität, Aggression, malignes neuroleptisches Syndrom, Grand-mal-Anfall, Serotoninsyndrom, Sprachstörung, unerwarteter unerklärlicher Tod, Herzstillstand, Torsades de Pointes, ventrikuläre Arrhythmien, QT-Verlängerung, Synkope, venöse Thromboembolie (einschließlich Lungenembolie und tiefer Venenthrombose), Oropharyngealspasmus, Laryngospasmus, Aspirationspneumonie, Pankreatitis, Dysphagie, Lebervergesen, Ikterus, Hepatitis, alkalische Phosphatase erhöht, Ausschlag, Lichtempfindlichkeitsreaktion, Hyperhidrosis, Rhabdomyolyse, Harnretention, Harninkontinenz, Arzneimittelentzugssyndrom des Neugeborenen, Priapismus, Störung der Temperaturregulation (z. B. Hypothermie, Fieber), Brustkorbschmerz, peripheres Ödem, Fluktuation des Blutzuckers. **Warnhinweise:** Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren. **Pharmazeutischer Unternehmer:** Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V., Herikerbergweg 292, 1101 CT, Amsterdam, Niederlande. **Örtliche Vertretung in D:** Otsuka Pharma GmbH, Europa-Allee 52, 60327 Frankfurt am Main. **Stand:** Oktober 2018. **Weitere Einzelh. u. Hinweise siehe Fach- u. Gebrauchsinformation. Verschreibungspflichtig.**

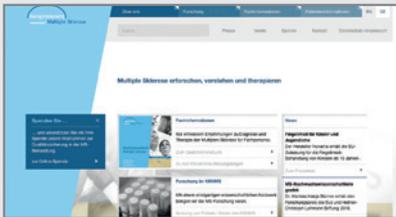


<https://nemos-net.de/>



Diese an das Fachpublikum sowie Patienten und deren Angehörige adressierte Website liefert Informationen zu Neuromyelitis optica-Spektrum-Erkrankungen (NMOSD). Bereitgestellt werden hier u.a. Hinweise zur Diagnostik und Therapie sowie eine Suchfunktion für spezialisierte Therapiezentren.

www.kompetenznetz-multiplesklerose.de



Beim Krankheitsbezogenen Kompetenznetz Multiple Sklerose (KKNMS) können Sie das 2017 aktualisierte Qualitätshandbuch MS / NMOSD als PDF downloaden. Ein Abschnitt befasst sich vor allem mit den aktuellen Therapieoptionen wie Azathioprin, Rituximab etc. und den Forschungsansätzen wie dem Interleukin-6-Rezeptor-Blocker Tocilizumab.

<https://myelitis.org/neuromyelitis-optica-spectrum-disorder-nmosd>



Die 1994 gegründete Transverse Myelitis Association (TMA) widmet sich dem gesamten Spektrum der neuroimmunologischen Erkrankungen wie TM, ADEM, Optikusneuritis (ON) und den NMOSD. Unter „2018 Research Updates“ finden Sie Neuigkeiten aus der Forschung und in der „Resource Library“ u.a. Podcasts zu mehreren Fragestellungen.

ADHS

Psychiatrische Komorbidität bei Erwachsenen

Welche Rolle spielen die Medikamente?

Angst, Depression, Sucht – die psychiatrische Komorbidität ist bei Menschen mit einer Aufmerksamkeitsdefizit/Hyperaktivitätsstörung (ADHS) hoch. Jetzt wurde versucht, mögliche Auswirkungen des ADHS-Subtyps im Kindesalter und vor allem der Pharmakotherapie auf die psychischen Begleiterkrankungen aufzudecken.

In die retrospektive Studie eingeschlossen wurden 121 therapienaive und 93 behandelte Erwachsene mit ADHS (im Alter von 18-36 Jahren) sowie 145 gesunde Kontrollen. Die psychiatrische Komorbidität wurde anhand semi-strukturierter psychiatrischer Interviews und Krankenakten erfasst. Zudem wurde unterschieden nach dem ADHS-Subtyp: kombinierter (ADHS-C) versus Unaufmerksamkeits-Subtyp (ADHS-I).

Die therapienaiven Erwachsenen mit ADHS wiesen mit 87,6% vs. 68,8% deutlich häufiger psychiatrische Komorbiditäten auf als die behandelten (und natürlich als die Kontrollen: 7,6%). Die Wahrscheinlichkeit lag insgesamt bei mehr als dem Dreifachen (Odds Ratio: 3,2). Dies betraf jeweils mit Signifikanz insbesondere die generalisierte Angststörung (19,0% vs. 5,38%; OR: 4,13), affektive Erkrankungen (28,1% vs. 10,7%; OR: 3,24; vor allem wegen einer Major Depression), Anpassungsstörungen (32,2% vs. 5,38%; OR: 8,37) und Schlafstörungen (40,5% vs. 24,7%; OR: 2,07).

Eine in der Kindheit diagnostizierte ADHS-C (n=126) war im Vergleich zum ADHS-I-Subtyp (n=86) mit einem mehr als fünffach höheren Risiko für eine psychische Komorbidität verbunden (90,5% vs. 62,8%; OR: 5,63). Besonders ausgeprägt war der Unterschied bei der Beziehungsstörung (CD; 47,6% vs. 10,5%; OR: 7,90).

KOMMENTAR

Die Autoren fassen zusammen, dass keine medikamentöse Behandlung, eine kurze Behandlungsdauer und der kombinierte ADHS-Subtyp im Kindesalter mit einem erhöhten Risiko für psychiatrische Komorbiditäten bei Erwachsenen mit ADHS verbunden sind. Generell scheint eine ADHS-Medikation nicht nur die Symptomatik zu verbessern, sondern – in weitgehender Übereinstimmung mit der übrigen Studienlage – auch die Komorbidität im Erwachsenenalter zu reduzieren. Dies dürfte insbesondere für Patienten mit ADHS-C gelten.



Die Multivarianz-Analyse zeigte signifikante (je $p < 0,05$) Zusammenhänge: So ging die ADHS-C einher mit höheren Risiken für Störungen des Sozialverhaltens mit oppositionellem, aufsässigem Verhalten (ODD) (OR: 4,10), Beziehungsstörung (OR: 7,40) und Schlafstörungen (OR: 4,32).

Die derzeitige ADHS-Medikation war assoziiert mit einem höheren Risiko für Angststörungen (OR: 3,39), die längere medikamentöse Behandlung aber mit einem geringeren Risiko für affektive Erkrankungen (OR: 0,94) und Schlafstörungen (OR: 0,99). Andere Faktoren wie Geschlecht, Krankheitsbeginn und -dauer, IQ etc. hatten hier keinen signifikanten Einfluss. JL

Tsai FJ et al.: Psychiatric comorbid patterns in adults with attention-deficit hyperactivity disorder: Treatment effect and ... PLoS One 2019; 14(2): e0211873 [Epub 7. Feb.; doi: 10.1371/journal.pone.0211873] Mehr Infos: www.neuro-depesche.de/190609

Frage 9: Welcher Zusammenhang zwischen ADHS-C(!) und Komorbidität war in der Multivarianz-Analyse nicht signifikant?

- A ODD
- B CD
- C Schlafstörungen
- D Angststörungen
- E keine Antwort ist richtig

Bitte vermerken Sie Ihre Antworten auf Seite 27 im Heft oder unter www.neuro-depesche.de/cme.

EMGALITY® - UND EINES DAVON IST MÖGLICH



DER DACKEL,
DER EINE
BIKERTOUR
MACHT.



DIE PATIENTIN,
DIE ANHALTEND^S
WENIGER
MIGRÄNETAGE
HAT.

Der erste Antikörper zur Migräne-Prophylaxe*,
der an das Neuropeptid CGRP bindet¹

VERFÜGBAR SEIT 1. APRIL

Schnelle und anhaltende Reduktion der Migräne-Kopfschmerztage^{2,3,4}

Deutliche Verbesserung der Lebensqualität^{4,5}

Sehr gute Verträglichkeit^{1,6}

Einfache subkutane Anwendung – 1x monatlich^{1,7,#}

NEU
zur Migräne-
Prophylaxe*

*Bei Erwachsenen mit mindestens 4 Migränetagen pro Monat

#Die Anfangsdosis im ersten Monat umfasst 2 Injektionen zu je 120 mg

†In Studien wurden bis zu 12 Monate beobachtet^{4,8}

1. Aktuelle Emgality® Fachinformation. 2. Stauffer VL et al. Evaluation of Galcanezumab for the Prevention of Episodic Migraine: The EVOLVE-1 Randomized Clinical Trial. JAMA Neurol. 2018;75(9):1080-1088. 3. Skljarevski V et al. Efficacy and safety of galcanezumab for the prevention of episodic migraine: Results of the EVOLVE-2 Phase 3 randomized controlled clinical trial. Cephalalgia. 2018;38(8):1442-1454. 4. Detke HC et al. Galcanezumab in chronic migraine. The randomized, double-blind, placebo-controlled REGAIN study. Neurology 2018;91:e1-e11. doi:10.1212/WNL.0000000000006640. 5. Ford J et al. Changes in Patient Functioning and Disability: Results from Two Phase 3 Double-Blind Placebo-Controlled Clinical Trials Evaluating Galcanezumab for Episodic Migraine Prevention (EVOLVE-1 and EVOLVE-2). American Headache Society (AHS), 28. Juni - 1. Juli 2018, San Francisco, CA [60th Annual Scientific Meeting American Headache Society. Headache 2018;58(S2):61-215. https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/head.13306]. 6. Modifiziert nach Stauffer VL et al. Safety Data from Phase 3 Clinical Studies Comparing Galcanezumab and Placebo in Patients with Episodic and Chronic Migraine. 12th European Headache Federation Congress (EHF), September 28-30, 2018, Florence (Italy). 7. Stauffer VL et al. Comparison between prefilled syringe and autoinjector devices on patient-reported experiences and pharmacokinetics in galcanezumab studies. Patient Prefer Adherence. 2018;12:1785-1795. 8. Camporeale A et al. A phase 3, long-term, open-label safety study of Galcanezumab in patients with migraine. BMC Neurology 2018;18:188.doi.org/10.1186/s12883-018-1193-2.

Zulassungsinhaber: Eli Lilly Nederland B.V., Papendorpseweg 83, 3528 BJ Utrecht, Niederlande; Ansprechpartner in Deutschland: Lilly Deutschland GmbH, Werner-Reimers-Str. 2-4, D-61352 Bad Homburg. **Bezeichnung der Arzneimittel:** Emgality 120 mg Injektionslösung in einem Fertigpen. **Zusammensetzung:** arzneilich wirksamer Bestandteil: Jeder Fertigpen enthält 120 mg Galcanezumab in 1 ml Lösung Hilfsstoffe: Histidin, Histidindihydrochlorid-Monohydrat, Polysorbat 80, Natriumchlorid, Wasser für Injektionszwecke. **Anwendungsgebiet:** Migräne-Prophylaxe bei Erwachsenen mit mindestens 4 Migränetagen pro Monat. **Gegenanzeigen:** Schwerwiegende Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile (Hilfsstoffe). **Nebenwirkungen:** Sehr häufig (> 1 von 10 Personen): Schmerzen an der Injektionsstelle, Reaktionen an der Injektionsstelle; Häufig (≤ 1 von 10 Personen): Vertigo, Obstipation, Pruritus; Gelegentlich (≤ 1 von 100 Personen): Urtikaria. **Warnhinweise:** Für Kinder unzugänglich aufbewahren. Im Kühlschrank aufbewahren. Nicht einfrieren. In der Originalverpackung aufbewahren, um vor Licht zu schützen. Emgality kann einmalig bis zu 7 Tage ungekühlt gelagert werden, wenn die Temperatur von 30 °C nicht überschritten wird. **Verschreibungspflichtig**
Stand der Information: November 2018

Lilly

Für einen Besuch unseres wissenschaftlichen Pharmareferenten
kontaktieren Sie uns gerne unter Schmerztherapie@Lilly.com.

Weitere Informationen unter: www.emgality.de

Emgality®
(Galcanezumab)



Schwere therapierefraktäre Depression

Deutliche und anhaltende Linderung durch die THS

Schätzungen zufolge sprechen bis zu 30% aller Patienten mit therapieresistenter Depression nicht auf die zugelassenen Therapien an. Für einige Betroffene könnte die Tiefe Hirnstimulation (THS) eine sinnvolle Option darstellen: Positive Resultate dazu lieferte jetzt die Studie FORESEE-II der Universitätskliniken Freiburg und Bonn.

Die 16 seit acht bis 22 Jahren depressiven Patienten (29-71 Jahre) der FORESEE-II-Studie hatten sich zuvor ohne Erfolg im Schnitt 18 medikamentösen Therapien, 20 Elektrokrampftherapien und 70 Stunden Psychotherapie unterzogen.

Jetzt wurden bei ihnen Stimulationselektroden in den supero-lateralen Zweig des medialen Vorderhirnbündels implantiert. Diese Region ist an der Wahrnehmung von Freude und Belohnung beteiligt und unter anderem wichtig für die Motivation. Nach

Randomisierung erhielten die Patienten zwei Monate lang eine reale oder eine Scheinstimulation. Danach wurde die THS bei allen durchgeführt. Die antidepressive Wirkung bewerteten die Ärzte über ein Jahr lang einmal monatlich anhand der Montgomery-Asberg Depression Rating Scale (MADRS).

Der durchschnittliche MADRS-Score ging während der zwölf Monate von 29,6 auf 12,9 Punkte zurück ($p < 0,0001$). Bereits in der ersten Woche (und danach anhaltend) war er bei zehn der 16 Probanden deutlich gesunken. Im Laufe der Studie sprachen alle Patienten auf die THS an, acht waren am Ende mit einem MADRS-Wert ≤ 10 nicht mehr depressiv.

Auch sekundäre Studienparameter wie Lebensqualität (SF-36) und Funktionsniveau (Global Assessment of Functioning, GAF) verbesserten sich signifikant. Die Kognition wurde nicht signifikant beeinträchtigt, im verbalen Lernen/IQ kam es sogar zu signifikanten Verbesserungen. **GS**

Coenen VA et al.: Superolateral medial forebrain bundle deep brain stimulation in major depression – a gateway trial. *Neuropsychopharmacol* 2019 [Epub 14. März; doi:10.1038/s41386-019-0369-9]
Mehr Infos: www.neuro-depesche.de/190534

Genomweite Assoziationsstudie

Klare Signale für Suizidversuche

Im Jahr 2015 starben weltweit etwa 800.000 Menschen durch Suizid. Auf jeden Todesfall kommen etwa 25 nicht-tödliche Versuche, die u. a. zu schweren Verletzungen führen können. Nun wurde in den USA eine genomweite Assoziationsstudie (GWAS) zur Suizidalität durchgeführt. Es fanden sich genetische Assoziationen mit einer Major Depression, aber auch mit der Ernsthaftigkeit von Suizidversuchen.

Die GWAS umfasste die Yale-Penn-Kohorte europastämmiger Amerikaner (EA; $n = 2.439$) und eine Kohorte von Afroamerikanern (AA; $n = 3.881$), von denen 1.131 Teilnehmer einen Suizidversuch begangen hatten. Für die Suizidversuchs-Schwere nach einem Subscore der Items zu suizidalem Verhalten des Semi-Structured Assessment for Drug Dependence and Alcoholism (SSADDA) wurde bei den EAs ein genomweites signifikantes (GWS) Signal in der Nähe des Gens LDHB ($rs1677091$, $p = 1,07 \times 10^{-8}$) entdeckt. Bei den AAs fan-

den sich dafür drei GWS: im ARNTL2-Gen auf Chromosom 12 ($rs683813$, $p = 2,07 \times 10^{-8}$), im FAH-Gen auf Chromosom 15 ($rs72740082$, $p = 2,36 \times 10^{-8}$) und auf Chromosom 18 ($rs11876255$, $p = 4,61 \times 10^{-8}$).

In einer Replikationsanalyse in den völlig unabhängigen Army-STARRS-Kohorten ($n = 9.382$) bestätigte sich unter den Teilnehmern mit lateinamerikanischer Ethnie der LDHB-Polymorphismus $rs1677091$ ($p = 6,52 \times 10^{-3}$). Zudem wurde bei den AAs der STARRS-Kohorte eine Variante des $rs72740082$ -Polymorphismus, nämlich $rs72740088$ ($r^2 = 0,68$), repliziert ($p = 5,23 \times 10^{-3}$). Schließlich fand sich auch eine signifikante genetische Überlappung der Suizidversuchs-Schwere mit dem polygenen Risiko-Score (PRS) für eine Major Depression ($r^2 = 0,007$, $p = 6,42 \times 10^{-5}$). **HL**

Levey DF et al.: Genetic associations with suicide attempt severity and genetic overlap with major depression. *Transl Psychiatry* 2019; 9(1): 22. [Epub 17. Jan.; doi: 10.1038/s41398-018-0340-2]

Mehr Infos: www.neuro-depesche.de/190610

Frage 10: Welcher Parameter verbesserte sich signifikant von 29,6 auf 12,9 Punkte?

- A SF-36
- B GAF
- C MADRS
- D Kognition
- E keine Antwort ist richtig

Bitte vermerken Sie Ihre Antworten auf Seite 27 im Heft oder unter www.neuro-depesche.de/cme.

KOMMENTAR

In dieser ersten GWAS zur Suizidversuchs-Schwere fanden sich GWS-Assoziationen in der Nähe von Genen, die (u. a.) an der anaeroben Energieproduktion (Laktat-Dehydrogenase B; LDHB), der zirkadianen Regulierung (Aryl Hydrocarbon Receptor Nuclear Translocator Like 2; ARNTL2) und dem Katabolismus von Tyrosin (Fumarylacetoacetate Hydrolase; FAH) beteiligt sind. Dies öffnet den Blick auf neue möglicherweise involvierte molekulare Mechanismen der genetischen Disposition für die Suizidalität.

KOMMENTAR

Wie die Autoren betonen, konnte in dieser hinsichtlich Patientenzahl und Therapieeffekt weltweit einmaligen Studie erstmals nachgewiesen werden, dass die THS für Patienten mit schwerster Depression eine erstzunehmende Option darstellt. Sollte die im Okt. 2018 begonnene Anschlussstudie FORESEE-III ($n = 50$) ebenso positive Ergebnisse haben, besteht die Hoffnung auf eine EU-weite Zulassung des Verfahrens.

Spezifische Geruchssignatur

Lässt sich der Morbus Parkinson „erschnüffeln“?

Parkinson-Patienten scheinen einen anderen „Duft“ zu verströmen als Gesunde. Mittels Gaschromatografie und Massenspektrometrie identifizierte eine Arbeitsgruppe der Universität Manchester nun spezifische Inhaltsstoffe des Sebums von Parkinson-Patienten.

Schon Hippokrates und Galen setzten ihren Geruchssinn ein, um Krankheiten festzustellen. Heute spielt die Geruchsdiagnostik praktisch jedoch keine Rolle mehr. Nach erfolgreichen Experimenten (s. Kasten) sollten nun für Parkinson-Patienten typische Geruchssubstanzen identifiziert werden. In Sebumproben vom Rücken (und nicht etwa von den Achselhöhlen) wurden bei 43 Parkinson-Patienten und 21 gesunden Kontrollen flüchtige organische Verbindungen mittels Gaschromatografie und Massenspektrometrie analysiert und die Kandidaten mittels Olfaktogramm und „Super Smeller“ überprüft.



Tatsächlich gab es zwischen den beiden Gruppen Unterschiede: Neben sechs anderen Stoffen waren bei den Parkinson-Patienten die Konzentrationen von Hippursäure, Octadecanal und Eicosan am auffälligsten verändert. Zwischen Patienten und Kontrollen fand sich mithilfe dieser Signatur eine korrekte Klassifikationsrate (CCR) von immerhin 86%.

Parkinson-Patienten leiden vermehrt unter Hauterkrankungen, und es lassen sich bei ihnen vermehrt Hefepilze der Gattung *Malassezia* auf der Haut finden. Die Autoren spekulieren nun, dass dies das Mikrobiom der Haut verändern könnte, was sich wieder-

um auf die Produktion von Metaboliten wie Hippursäure auswirkt. Eine andere Erklärung wäre, dass sich der Pflanzenmetabolit Octadecanal, der auch als Zusatzstoff in Lebensmitteln enthalten ist, durch die verstärkte Sebum-Produktion bei den Patienten in höheren Konzentrationen auf der Haut findet.

Studien mit deutlich mehr Probanden und ggf. Schnüffeltests mit Hunden müssen nun zeigen, ob sich die speziellen Geruchssignaturen bei Parkinson-Patienten vielleicht zur Frühdiagnose eignen. **GS**

Trivedi DK et al.: Discovery of volatile biomarkers of Parkinson's disease from sebum. *ACS Cent Sci* 2019 [Epub 20. März; doi: 10.1021/acscentsci.8b00879] Mehr Infos: www.neuro-depesche.de/190554

KOMMENTAR

Auslöser für die Studie war die Krankenschwester Joy Milne. Sie verfügt über einen besonders empfindlichen Geruchssinn und ist mit einem Parkinson-Patienten verheiratet. Ihren Angaben zufolge stellte sie bereits Jahre vor Krankheitsausbruch bei ihrem Mann einen veränderten Körpergeruch fest, der sich mit dem Fortschreiten der Erkrankung noch verstärkte. In Voruntersuchungen bestätigte sich, dass die Krankenschwester von u.a. Parkinson-Patienten getragene T-Shirts identifizieren konnte.

Safinamid-Therapie unter Praxisbedingungen

Motorische und nicht-motorische Symptome signifikant gebessert

Eine aktuelle Real-World-Studie belegt den breiten Nutzen der Add-on-Therapie mit Safinamid im Therapiealltag. Wegen seines einzigartigen dualen Wirkmechanismus können, so Experten auf einem Satellitensymposium von Zambon auf dem DPG-Kongress, nicht nur die klassischen, dopaminerg vermittelten motorischen Symptome und Komplikationen gebessert werden, sondern auch nicht-motorische Symptome wie Schmerz und psychiatrische Probleme. Dies geht generell mit einer höheren Lebensqualität einher.

Neben seinen dopaminergen Effekten durch die selektive Hemmung der Monoaminoxidase (MAO) B moduliert Safinamid die bei Parkinson-Patienten pathologisch erhöhte Glutamatfreisetzung.

Nach den aktuellen Sechsmonatsdaten der deutschen nicht-interventionellen, multizentrischen Kohortenstudie X-TRA (n=203) sank der Score der MDS-UPDRS Teil III für die motorischen Symptome um 6,8 Punkte, während der Ausgangswert des Abnormal Involuntary Movement

Scores für die Dyskinesien um 0,9 Punkte abnahm. Der deutlichste Effekt, so *Prof. Dr. Thomas Müller*, Berlin, betraf allerdings die nicht-motorischen Symptome nach dem Non-Motor Symptoms Scale Score, der sich signifikant um 9,3 Punkte verringerte. „Parameter wie Stimmung und Schlaf haben sich verbessert, und die Patienten waren klarer“, so der Experte. Dies schlug sich auch in der Lebensqualität nieder, die mit einer Score-Reduktion um 4,3 Punkte im Parkinson's Disease Questionnaire

(PDQ)-8 signifikant anstieg. Safinamid hat anhaltende Wirkungen auf das häufige nicht-motorische Symptom Schmerzen, so ergänzte *Prof. Dr. Karla Eggert*, Marburg. Unter 100 mg Safinamid als Add-on verbesserten sich in einer Post-hoc-Auswertung der zweijährigen Studie 018 zwei von drei der schmerzbezogenen Items des PDQ-39 signifikant – und die Zahl der vom Patienten angewendeten Schmerztherapien sank um 26,2% (p=0,005).

„Es ist wichtig, dass wir nicht nur das Hauptsymptom, sondern auch die Nebensymptome unserer Patienten behandeln“, so das Resümee von *Prof. Dr. Dirk Woitalla*, Essen. „Hier bietet Safinamid einen gut wirksamen Ansatz.“

SATELLITENSYMPOSIUM „Therapeutisches Potenzial von Safinamid und Verbesserung der Lebensqualität von Parkinson-Patienten“, Deutscher Kongress für Parkinson und Bewegungsstörungen (DPG), Düsseldorf, 8. März 2019. Veranstalter: Zambon

Safinamid: Xadago®

Mehr Infos: www.neuro-depesche.de/190626

Therapieoptionen

Ein Jahr Cariprazin

Seit einem Jahr auf dem Markt hat sich das atypische Antipsychotikum Cariprazin (Reagila®, Recordati Pharma) für die Therapie Erwachsener mit Schizophrenie als eine vorteilhafte Behandlungsoption im Praxisalltag etabliert. Sein Rezeptorprofil unterscheidet sich deutlich von dem der übrigen Antipsychotika: Cariprazin ist ein Partialagonist/-antagonist an den Dopamin-Rezeptoren D2 und D3. Aufgrund seiner sehr hohen Affinität zum D2-Rezeptor weist Cariprazin eine gute antipsychotische Wirksamkeit auf. Darüber hinaus besitzt es unter allen Neuroleptika die höchste Affinität zum D3-Rezeptor. Präklinisch konnte gezeigt werden, dass diese D3-Rezeptor-Affinität mit einem prokognitiven Effekt auf die Negativsymptome einhergeht und kognitive Fähigkeiten, Stimmung und Motivation der Patienten verbessern kann. In dem umfangreichen Studienprogramm hat Cariprazin die schizophrene Akutsymptomatik gegenüber Placebo signifikant verringert. Als einziges Atypikum war Cariprazin in einem Head-to-head-Vergleich mit Risperidon bei Patienten mit überwiegender Negativsymptomatik überlegen: Unter Cariprazin verbesserten sich sowohl die negativen Symptome (nach dem PANSS-Faktorscore PANSS-FSNS) als auch das psychosoziale Funktionsniveau (nach

der Skala Personal and Social Performance, PSP) signifikant stärker. Darüber hinaus wurde für Cariprazin eine deutliche rezidivprophylaktische Wirksamkeit belegt. Reagila® ist in den Dosisstärken 1,5, 3,0, 4,5 und 6,0 mg verfügbar.

Prophylaxe der EM und CM mit Galcanezumab

Der gegen das Calcitonin Gene-Related Peptide (CGRP) gerichtete humanisierte monoklonale Antikörper Galcanezumab (Emgality®, Lilly) wird zur Migräne-Prophylaxe bei Erwachsenen mit ≥ 4 Migräne-Tagen pro Monat eingesetzt. Für die Zulassung entscheidend waren die Ergebnisse dreier Phase-III-Studien, in denen die Patienten entweder einmal im Monat 120 mg Galcanezumab (nach einer Anfangsdosis von zweimal 120 mg am selben Tag), weiter Galcanezumab 240 mg s.c. oder aber Placebo erhalten hatten. Primärer Endpunkt war die mittlere Änderung der monatlichen Migräne-Kopfschmerztag (MKT) gegenüber Baseline. In den EVOLVE-1- und 2-Studien zur episodischen Migräne wurden die monatlichen MKT bei durchschnittlich 62,3% bzw. 59,3% der Patienten um mindestens 50% reduziert (Placebo: 38,6% bzw. 36,0%; p < 0,001). In der REGAIN-Studie zur chronischen Migräne traten signifikante Therapieeffekte bereits im ersten Monat ein und setzten sich kontinuierlich fort. Der CGRP-Antikörper reduzierte die monatlichen MKT im Mittel um 4,8 Tage (Placebo: 2,7

Tage; p < 0,001). Darüber hinaus ist Galcanezumab mit einem Nebenwirkungsprofil auf Placebo-Niveau gut verträglich. Weniger als 2,5% der Patienten brachen die Studien wegen unerwünschter Ereignisse ab. Das Prophylaktikum kann mittels Fertipen (120 mg Galcanezumab) einmal pro Monat von den Patienten selbst s.c. injiziert werden. Der Fertipen mit Emgality® 120 mg/ml steht in einer Zweier- und einer Dreier-Packung zur Verfügung (PZN 14445697 bzw. PZN 14445728).



Pharma Neu

Fremanezumab nun auch in der EU zugelassen

Nach der Zulassung durch die US-amerikanische FDA am 14. Sept. 2018 hat nun auch die Europäische Kommission am 1. April 2019 die Genehmigung für das Inverkehrbringen von Fremanezumab (AJOVY®, TEVA) erteilt. Der humanisierte monoklonale Antikörper bindet am Calcitonin Gene-Related Peptide (CGRP) und blockiert seine Bindung an den Rezeptor. Die Injektionslösung von Fremanezumab (225 mg) in einer Fertigspritze ist zur Prophylaxe der Migräne bei Erwachsenen mit ≥ 4 Migräne-Tagen/ Monat zugelassen. Es ist derzeit das einzige in der EU und den USA zugelassene Anti-CGRP-Mittel, das sowohl vierteljährlich als auch monatlich verabreicht werden kann. Mit Fremanezumab als prophylaktische Behandlung wurde in zwei zulassungsrelevanten klinischen Phase-III-Studien bei Patienten mit beein-

trächtigender Migräne gegenüber Placebo eine signifikant stärkere Reduktion der Migräne-Tage bewirkt. AJOVY® wird ab Mitte Mai verfügbar sein.



Service

Aktueller Relaunch: www.adhs-infoportal.de

Die MEDICE Arzneimittel Pütter GmbH hat die Website www.adhs-infoportal.de umgestaltet und mit zusätzlichen Angeboten versehen. Neu ist die vereinfachte grüne und lila-farbene Kacheloptik, die einen schnellen Überblick und Zugriff auf alle Services ermöglicht. Zudem gibt es eine Suchfunktion für Beiträge des ADHS-Reports: Sämtliche Jahrgänge sind jetzt schnell online verfügbar, und es lassen sich auch vollständige Ausgaben downloaden. Komfortabel gestaltet ist der neue Online-Bestellservice, mithilfe dessen MEDICE-Fachkreis-Mitglieder ab sofort Broschüren (u.a. auch auf Englisch und Türkisch), Praxismaterialien und Arbeitshilfen gratis anfordern können. Nicht zuletzt findet der User auf der Fachkreis-Seite nach wie vor detaillierte Informationen rund um das Thema ADHS bei Kindern, Jugendlichen und Erwachsenen sowie natürlich zum umfangreichen Produktportfolio von MEDICE, das Methylphenidat (z.B. Medikinet® retard oder Kinecteen®) und Dexamfetamin (Attentin®) umfasst.



Zertifizierte Fortbildung



- Alle CME-Beiträge und die dazugehörigen Fragen finden Sie in diesem Heft auf der zu jeder Frage angegebenen Seite oder im Internet unter www.neuro-depesche.de/cme.
- Sie können entweder online teilnehmen oder dieses Formular komplett ausgefüllt per Post an uns senden.
- Bei mindestens sieben korrekt beantworteten Fragen haben Sie die CME-Einheit mit Erfolg absolviert und erhalten einen Fortbildungspunkt.

- Ihr Fortbildungszertifikat erhalten Sie ausschließlich digital als PDF per E-Mail.
- Einsendeschluss: 07.06.2019, Kennziffer: ND042019
VNR: 2760909008566040012
- In Zusammenarbeit mit der Bayerischen Landesärztekammer



BAYERISCHE
LANDESÄRZTEKAMMER

NeuroDepesche

Es ist jeweils nur eine Antwort pro Frage zutreffend.

1. Welcher Zusammenhang mit ...
2. Die mittlere Sensitivität ...
3. Welche/r Parameter wurde/n ...
4. Welche OR wurde für ...
5. Wie hoch war der Anteil ...
6. In welcher ROI zeigten ...
7. Für die Belastung ...
8. Das Demenzrisiko wurde ...
9. Welcher Zusammenhang zwischen ...
10. Welcher Parameter verbesserte ...

	A	B	C	D	E
S. 7	<input type="checkbox"/>				
S. 8	<input type="checkbox"/>				
S.11	<input type="checkbox"/>				
S. 12	<input type="checkbox"/>				
S. 12	<input type="checkbox"/>				
S. 18	<input type="checkbox"/>				
S. 18	<input type="checkbox"/>				
S. 20	<input type="checkbox"/>				
S. 22	<input type="checkbox"/>				
S. 23	<input type="checkbox"/>				

F								
---	--	--	--	--	--	--	--	--

Zustellnummer, falls vorhanden (finden Sie auf dem Adressticket)

Titel, Vorname, Name

Straße, Nr.

PLZ, Ort

E-Mail (Angabe zur Zertifikatszusendung erforderlich)

EFN-Nummer

Ort, Datum

Unterschrift

ggf. Praxisstempel

ggf. EFN-Barcode-Aufkleber

Ich versichere, alle Fragen ohne fremde Hilfe beantwortet zu haben.

Ich bin damit einverstanden, dass meine Daten gespeichert und an die zuständige Landesärztekammer weitergeleitet werden.

Bitte beantworten Sie alle Fragen online unter www.neuro-depesche.de/cme oder schicken Sie dieses Formular komplett ausgefüllt an:

GFI. Gesellschaft für medizinische Information mbH, Paul-Wassermann-Straße 15, 81829 München



Schmerzen
und Wohlbefinden
gebessert²

Langfristige
Wirksamkeit
bewiesen¹

Tägliche
gute On-Zeit
erhöht³

Motorische
Funktionen
verbessert¹

EIN PRÄPARAT, ZWEI WIRKWEISEN, VIER VORTEILE.

XADAGO® - Zusatztherapie zu Levodopa
für Ihre Parkinson-Patienten.⁴

XADAGO
(Safinamid)

Zambon

1. Borgohain R, et al. (Study 018) Two-year, randomized, controlled study of safinamide as add-on to Levodopa in mid to late Parkinson's disease. *Movement Disorders* 2014; 29(10):1273-80. 2. Cattaneo C, et al. Long-term Efficacy of Safinamide on Parkinson's Disease Chronic Pain. *Adv Ther.* 2018 Apr;35(4):515-522. 3. Borgohain R, et al. (Study 016) Randomized trial of safinamide add-on to levodopa in Parkinson's disease with motor fluctuations. *Movement Disorders* 2014; 29(2):229-237. 4. XADAGO Fachinformation.

Xadago® 50mg Filmtabletten; Xadago® 100mg Filmtabletten ▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. **Wirkstoff:** Safinamidmesilat (50 mg bzw. 100 mg Safinamid/Filmtablette). **Sonst. Bestandteile:** Mikrokristalline Cellulose, Croscopolidon Typ A, Magnesiumstearat (Ph.Eur.), hochdisperses Siliciumdioxid, Hypromellose, Macrogol 6000, Titandioxid (E171), Eisen(III)-oxid (E172), Muscovit (E555). **Anwendungsgebiet:** Behandlung der idiopath. Parkinson-Krankheit (PK) als Zusatzth. zu einer stab. Dosis Levodopa (als Monoth. od. in Komb. mit anderen Parkinson-Arzneim.) bei erw. Patienten im mittleren bis Spätstadi. mit Fluktuationen. **Gegenanzeigen:** Bekannte Überempfindlichk. gegen Safinamidmesilat od. gegen einen sonst. Bestandteil. gleichz. Behandl. m. anderen Monoaminoxidase-(MAO)-Hemmern. gleichz. Behandl. m. Pethidin, schwere Beeintr. d. Leberfunktion, Albinismus, Netzhautdegeneration, Uveitis, erbl. bedingte Retinopathie, schwere progressive diabet. Retinopathie. **Nebenwirkungen:** Das Auftreten schwerw. Nebenwirkung, bei gleichzeit. Anw. von SSRIs, SNRIs, trizykl. / tetrazykl. Antidepressiva u. MAO-Hemmern ist bekannt, z.B. hypertensive Krise, malignes neurolept. Syndrom, Serotonin-Syndrom u. Hypotonie. Berichte über Wechselw. b. gleichzeit. Anw. v. MAO-Hemmern u. Sympathomimetika liegen vor. **Häufig:** Schlaflosigkeit; Dyskinesie, Somnolenz; Schwindel, Kopfschmerzen, Parkinson-Krankheit; Katarakt; orthost. Hypotonie; Übelkeit; Stürze. **Gelegentlich:** Harnwegsinfekt.; Basalzellkarzinom; Anämie, Leukopenie, Anomalie d. roten Blutk.; vermind. Appetit, Hypertriglyceridämie, erhöht. Appetit, Hypercholesterolemie, Hyperglykämie; Halluzinationen, Depressionen, anomale Träume, Angst, Verwirrheitszust., Affektlabilität, gesteigerte Libido, Psychosen, Unruhe, Schlafstör.; Parästhesie, Gleichgewichtsstör., Hypoästhesie, Dystonie, Kopfschwe., Dysarthrie, Synkopen, kognit. Stör.; Visustrübung, Skotom, Diplopie, Photophobie, Erkrank. d. Netzhaut, Konjunktivitis, Glaukom; Vertigo; Herzklappen, Tachykardie, Sinusbradykardie, Arrhythmien; Hypertonie, Hypotonie, Krampfadem; Husten, Dyspnoe, Rhinorrhoe; Verstopf., Dyspepsie, Erbrechen, Mundtrockenheit, Diarrhoe, Abdominalschmerzen, Gastritis, Flatulenz, abdominale Distension, Speichelhypersekretion, gastroösophageale Refluxkrankheit, aphthöse Stomatit.; Hyperhidr., allgem. Juckreiz, Photosensibilität, Erythem; Rückenschmerzen, Arthralgia, Muskelspasm., Muskelrigidität, Schmerzen i. d. Extremitäten, Muskelschwäche, Gefühl d. Schwere; Nykturie, Dysurie; erektiler Dysfunkt.; Fatigue, Asthenie, Gangstör., peripheres Ödem. Schmerzen, Hitzegefühl; Gewichtszunahme, im Blut erhöht: Kreatinphosphokinase / Triglyceride / Blutzuckerspiegel / Harnstoff / alkalische Phosphatase / Bikarbonat / Kreatinin, EKG m. verl. QT-Zeit, anomaler Leberfunkt.test, anomale Urinanalysewerte, erhöht. od. erniedr. Blutdruck, anomaler ophthalmolog. Diagnostest; Fußfraktur. **Selten:** Bronchopneumonie, Furunkel, Nasopharyngitis, Pyodermie, Rhinitis, Zahninfekt., Virusinfekt.; Akrochordon, melanozytärer Nävus, seborrhische Keratose, Hautpapillom; Eosinophilie, Lymphopenie; Kachexie, Hyperkalämie; Zwangsstör., Delirium, Desorientiertheit, Illusionen, impulsives Verhalten, Libidoverl., Zwangsgedanken, Paranoia, vorzeit. Ejakulation, Schlafattacken, soziale Phobie, Suizidged.; Koordinationsstör., Aufmerksamkeitsstör., Dysgeusie, Hyporeflexie, radikuläre Schmerzen, Restless-legs-Syndr., Sedierung; Amblyopie, Chromatopsie, diabet. Retinopathie, Erythroopsie, Augenblutung, Augenschmerzen, Augenlidödem, Hypermetropie, Keratitis, gesteig. Tränensekretion, Nachtblindheit, Papillenödem, Presbyopie, Strabismus; Myokardinf.; arterieller Spasm., Arteriosklerose, hypertens. Krise; Bronchospasm., Dysphonie, oropharyngeale Schmerzen und Spasm.; Magengeschwür, Würgen, Blutungen i. oberen Gastrointestinaltr.; Hyperbilirubinämie; Alopezie, Blasen, Kontaktdermatitis, Dermatoze, Ekchymose, lichenoider Keratose, nächtl. Schwitzen, Hautschmerzen, Pigmentstör., Psoriasis, seborrh. Dermatitis.; Spondylitis ankylosans, Flankenschmerzen, Gelenkschwell., Schmerzen d. Skelettmuskulatur, Myalgie, Nackenschmerzen, Osteoarthritis, Synovialzyste; Hamdrang, Polyurie, Pyurie, verzög. Harnfluss; benigner Prostatahyperplasie, Erkrankungen d. Brust, Brustschmerzen; vermind. Arzneimittelwirksamk., Arzneimittelunverträglichk., Kältegefühl, Krankheitsgefühl, Pyrexie, Xerosis; i. Blut erniedr.: Kalzium / Kalium / Cholesterin, erhöhte Körpertemp., Herzgeräusche, anomales Belastungs-EKG, Hämatokrit erniedr., Hämoglobin erniedr., INR-Wert erniedr., Lymphozytenzahl erniedr., Blutplättchenzahl erniedr., Lipoprotein niedriger Dichte erhöht; Prellungen, Fettembolien, Kopfverletzungen, Verletzungen des Mundes, Verletzungen des Skelettsystems; Spielsucht. Weitere Informationen siehe Fachinformation. **Verschreibungspflichtig. Stand:** August 2017. **Zambon S.p.A., Via Lillo del Duca 10, 20091 Bresso (MI), Italien.**
Deutscher Repräsentant: Zambon GmbH, Lietzenburger Straße 99, 10707 Berlin.